

EDMAR TAFNER

**A colonoscopia com e sem auxílio de métodos de
cromoscopia no diagnóstico das lesões planas,
deprimidas e elevadas do cólon e reto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno Pereira

**SÃO PAULO
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tafner, Edmar

A colonoscopia com e sem auxílio de métodos de cromoscopia no diagnóstico das lesões planas, deprimidas e elevadas do cólon e reto / Edmar Tafner. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Paulo Roberto Bueno Pereira.

Descritores: 1.Colonoscopia 2.Neoplasias colorretais 3.Diagnóstico
4.Cromoscopia

USP/FM/DBD-487/10

*Quem conhece sua ignorância revela a mais profunda
sapiência quem ignora sua ignorância vive na ilusão.*

Lao Tse

DEDICATÓRIA

À minha esposa Maria Isabel Franco do Amaral Tafner e aos meus filhos Raphael e Philipe Franco do Amaral Tafner, pela compreensão, pelo desprendimento, carinho, incentivo e auxílio constantes na fase de realização do trabalho.

Aos meus pais Valério Tafner (pós morten) e minha mãe Hana-lora Tafner, por sempre me incentivarem e não medirem esforços na minha formação e educação como pessoa e médico.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno, pela confiança, orientação, oportunidade, companheirismo e apoio para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, que, mesmo assumindo a cadeira no transcurso deste trabalho, ofereceu todo o apoio para a conclusão do mesmo.

Ao Dr. Luis Massuo Maruta, pela amizade, gentileza e por não medir esforços para que o trabalho fosse realizado no Serviço de Endoscopia do Hospital Universitário.

Aos colegas do Setor de Endoscopia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, à Ana Luiza Wernek da Silva, Simone Perez Pilli, ao Celso Guilherme Christiano, José Guilherme Nogueira da Silva e Lincoln Tavares de Andrade, pelo companheirismo e compreensão.

Ao Prof. Dr. Arnaldo Zanotto, pela cuidadosa e minuciosa análise estatística, amizade e valiosas palavras de apoio.

Aos funcionários e colegas da Endoscopia do Hospital Universitário, à Cláudia Moraes, Helena Isuzu Horibe, Cleusa Nunes de Sousa, Josiane Mendes Silva, Eliane Serafim Sponton, Marcia Santos de Souza, Rejane Siqueira Netto, Fatima do Rosario Maciel de Oliveira, Marlene Alves de Almeida Barreto e Angélica Luciana Fossa Santana, pelo auxílio direto na realização dos casos e incentivo constante.

Aos colegas da Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário, à Harumi Toda Watzel, Michela Peanho e Wilma Monteiro Frésca, pela presteza e orientação, principalmente para os quesitos burocráticos.

À secretária da Pós-Graduação Eliane Falconi Monico Gassetto, pela paciência e presteza.

À Maria Helena Vargas, pela detalhada e cuidadosa revisão, diagramação do texto e pelo apoio constante.

À Profa. Janice Yunes, pelas valiosas revisões ortográfica e gramatical deste trabalho.

À Profa. Marisa Paro, pela valiosa colaboração na revisão e correção da língua inglesa.

A Sra. Maria Alice Rangel Rebello, pela amizade e colaboração na revisão das referências bibliográficas.

Aos amigos e médicos do Serviço da Anatomia Patológica do Hospital Universitário, à Profa. Dra. Maria Cláudia Nogueira Zerbini, Dra. Silvana Maria Lovisolo, Dra. Angélica Braz Simões, Dra. Cristiane Rúbia Ferreira, Dra. Fabiana R. L. F. Soares, ao Dr. Leonardo de Abreu Testagrossa e Dr. Alúísio Souza, pela realização dos exames de anatomia patológica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Rastreamento	5
1.1.1 Fatores de risco	6
1.1.2 Aspecto do rastreamento via colonoscopia.....	11
1.2 Lesões Planas.....	15
1.2.1 Incidência das lesões planas	17
1.2.2 Frequência das lesões elevadas e planas	20
1.3 Lesão Deprimida	22
1.4 Distribuição das Lesões Planas quanto ao Aspecto Adenoma e/ou Serrátil.....	23
1.5 Classificação de Viena	24
1.6 Aspectos Genéticos do Câncer Colorretal.....	26
1.6.1 Mutações em células epiteliais do câncer em lesão elevada	36
1.6.2 Fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento das lesões não polipoides.....	37
1.6.3 Adenoma plano	37
1.6.4 CA de novo	39
1.7 Lesão de Aspecto Serrilhado	41
1.8 Criptas Aberrantes	43
1.9 Topografia das Lesões Superficiais do Cólon	44
1.10 História da Colonoscopia.....	45
1.11 Recursos Tecnológicos	46
1.11.1 Magnificação de imagem	47
1.11.2 Narrow Band Imaging.....	48
1.11.3 Pentax Iscan e Fujinon Fice	50
1.11.4 Autofluorescência (AFI).....	51
1.11.5 Confocal Laser Endomicroscopia.....	52
1.11.6 Endocitoscopia.....	53
1.12 Cromoscopia	54
2 OBJETIVO	56

3 MÉTODOS	58
3.1 Casuística.....	59
3.2 Método	61
3.2.1 Técnica de exame	63
3.2.2 Achados endoscópicos - Conduta.....	65
3.2.3 Definição histopatológica	66
3.2.4 Análise Estatística.....	67
4 RESULTADOS	69
4.3 Distribuição do Número de Lesões por Paciente	71
4.3.1 Pacientes portadores de lesões ao exame colonoscópico.....	71
4.3.2 Pacientes com exame positivo em relação ao total de pacientes.....	72
4.3.3 Proporção do sexo nos dois conjuntos de pacientes	73
4.3.4 Proporção do sexo nos grupos A, B e C dos pacientes com lesões.....	73
4.4 Tamanho Médio das Lesões Encontradas	74
4.5 Tamanho das Lesões nos Hemicólons Direito e Esquerdo	75
4.6 Tamanho das Lesões nos Segmentos do Cólon	76
4.7 Intervalos de Tamanhos das Lesões nos Grupos e Hemicólons.....	77
4.8 Forma das Lesões.....	77
4.9 Neoplasias.....	78
4.9.1 Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos grupos A, B e C	79
4.9.2 Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos hemicólons	80
4.9.3 Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos segmentos do cólon.....	81
4.10 Tipo de lesões nos grupos A, B e C	83
4.11 Neoplasias e o Tipo da Lesão	83
4.12 Neoplasias e a Forma das Lesões	84
4.13 Estudo da Associação entre o Diagnóstico Colonoscópico e o Resultado Histopatológico das Lesões nos Grupos A, B e C.....	85
5 DISCUSSÃO	88
6 CONCLUSÕES.....	98
8 ANEXOS.....	100
9 REFERÊNCIAS	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG	- <i>American College of Gastroenterology</i>
AFI	- Autofluorescência
ANOVA	- Análise de variância
APC	- <i>Gen adenomatous polyposis coli</i>
APC	- Mutações de genes supressores
ASA	- <i>American Society of Anesthesiology</i>
ASGE	- <i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
BER	- <i>Base excision repair</i>
CA	- Carcinoma
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCD	- <i>Charged Couple Device</i>
CCR	- Câncer colorretal
CEP	- Comissão de Ética em Pesquisa
CFM	- Conselho Federal de Medicina
CIMP	- Fenótipo metilador das ilhotas de CPG
CIN H	- Instabilidade do cromossomo - alta
CIN L	- Instabilidade do cromossomo - baixa
CIN	- Instabilidade do cromossomo
CPG	- Região promotora do gen rica em citosina fosfoguanina
CTC	- Colonografia tomográfica computadorizada
DCC	- <i>Deleted in colorectal cancer</i>
DNA	- Ácido dessoribonucléico
EBDC	- Enema baritado com duplo contraste
EUA	- Estados Unidos da América
FAP	- Polipose adenomatosa familiar
FIT	- Teste imunoquímico
gPSOF	- Teste do guaiáco

HD	- <i>High definition</i>
HNPCC	- Câncer colorretal hereditário não polipóide
HNPCC	- Câncer de cólon hereditário não polipóide
HU-USP	- Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LCD	- <i>Liquid crystal display</i>
LCD	- Monitor de cristal líquido
LOH	- Perda da heterozigosidade
LP	- Lesões polipóides
LSP	- Lesões subpediculadas
LST	- Lesões de crescimento lateral
LST	- Tumor de crescimento lateral
MIS H	- Instabilidade de microssatélite - alta
MIS L	- Instabilidade de microssatélite - baixa
MIS	- Instabilidade de microssatélite
MIS-H	- Alta instabilidade de microssatélites
MMR	- <i>Mismatch repair</i>
MSS	- Instabilidade de microssatélite - ausente
MYH	- <i>Human Muty Homologue</i>
NBI	- <i>Narrow band imaging</i>
NPS	- <i>National Polyp Study</i>
ODDS RATIO	- Estimativa de risco relativo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Orientações para seguimento do risco aumentado com antecedente de pólipos	9
Quadro 2 -	Orientações para seguimento de risco aumentado em pacientes com CCR.....	9
Quadro 3 -	Orientações para seguimento de risco aumentado em histórico familiar.....	10
Quadro 4 -	Orientações para seguimento de alto risco	10
Quadro 5 -	Indicações de colonoscopia.....	14
Quadro 6 -	Classificação de Paris	17
Quadro 7 -	Classificação de Viena modificada para neoplasia epitelial gastrointestinal	26
Quadro 8 -	Critérios de Amsterdã I	32
Quadro 9 -	Critérios de Amsterdã II	32
Quadro 10 -	Critérios de Bethesda	32
Quadro 11 -	Critérios de Bethesda revisados	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lesão plana tipo Ila.....	19
Figura 2 - Lesão pediculada.....	20
Figura 3 - Lesão subpediculada.....	21
Figura 4 - Lesão elevada tipos Is.....	21
Figura 5 - Lesões tipo Ila + Ilc.....	22
Figura 6 - Lesão serrátil.....	23
Figura 7 - Modelo da sequência adenoma-câncer.....	27
Figura 8 -Interação genética ambiental no CCR.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados gerais dos 181 pacientes.....	70
Tabela 2 - Distribuição do número de lesões por paciente	71
Tabela 3 - Dados gerais dos pacientes com lesão	72
Tabela 4 - Comparação dos dados gerais do total de pacientes e com lesão	72
Tabela 5 - Proporção do sexo nos dois conjuntos de pacientes	73
Tabela 6 - Proporção do sexo nos grupos A, B e C.....	73
Tabela 7 - Tamanho médio das lesões	74
Tabela 8 - Tamanho médio nos hemicólons	75
Tabela 9 - Tamanho das lesões nos segmentos do cólon.....	76
Tabela 10 - Intervalo de tamanhos das lesões	77
Tabela 11 - Forma das lesões	78
Tabela 12 - Tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas nos grupos A, B e C.....	79
Tabela 13 - Tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas nos hemicólons.....	80
Tabela 14 - Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos segmentos do cólon	82
Tabela 15 - Distribuição dos diversos tipos de lesão, nos grupos A, B e C	83
Tabela 16 - Distribuição do número de lesões quanto à morfologia, em neoplásicas e não neoplásicas	83
Tabela 17 - Distribuição das lesões plana e elevada, neoplásicas e não neoplásicas nos hemicólons e nos grupos A, B e C	84
Tabela 18 - Distribuição do número de lesões neoplásicas planas, nos hemicólons D e E para os grupos A, B e C.....	84
Tabela 19 - Distribuição do número de neoplasias do grupo A (controle) x histologia das lesões.....	85

Tabela 20 - Distribuição do número de neoplasias do grupo B (NBI) x histologia das lesões.....	86
Tabela 21 - Distribuição do número de neoplasias do grupo C (cromoscopia) x histologia das lesões	86
Tabela 22 - Total de pacientes por grupo, número de pacientes com lesão por grupo, número de pacientes com lesões neoplásicas, pacientes com três ou mais lesões e com três ou mais lesões neoplásicas	87

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Médias aritméticas e IC95% do tamanho das lesões dos grupos A, B e C	74
Gráfico 2 - Média aritmética e respectivo IC95% do tamanho das lesões (mm) dos hemicólons D e E, para os grupos A, B e C	75
Gráfico 3 - Médias aritméticas e respectivos IC95% do tamanho das lesões dos diversos segmentos do cólon	76
Gráfico 4 - Média aritmética e respectivo IC95% do tamanho das 203 neoplásicas e das 176 não neoplásicas	79
Gráfico 5 - Média aritmética e respectivo IC95% do tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas nos grupos A, B e C	80
Gráfico 6 - Média aritmética e respectivo IC95% dos tamanhos das lesões não neoplásicas e neoplásicas dos hemicólons D e E	81
Gráfico 7 - Média aritmética e IC95% do tamanho das lesões não neoplásicas e neoplásicas nos segmentos do cólon	82

RESUMO

Tafner E. *A colonoscopia com e sem auxílio de métodos de cromoscopia no diagnóstico das lesões planas, deprimidas e elevadas do cólon e reto* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

O câncer colorretal (CCR) é uma das maiores causas de óbito no mundo industrializado, com uma incidência anual de 800.000 casos novos, o que significa 8,5% de todos os novos e 12% das mortes relacionadas a essa doença. No Brasil, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o CCR é o quarto mais freqüente entre os homens e o terceiro entre as mulheres. O risco de desenvolver CCR é de aproximadamente 5% a 6% na população ocidental. Existem evidências epidemiológicas de redução do CCR em 60% - 90% quando a colonoscopia com polipectomia é usada preventivamente. A colonoscopia ainda é o melhor método para o diagnóstico precoce do CCR e das lesões precursoras. Contudo existem falhas de detecção não desprezíveis. O objetivo deste estudo foi comparar o resultado do exame detalhado da mucosa do cólon e do reto através da colonoscopia convencional, da cromoendoscopia e do NBI, na detecção de lesões elevadas, deprimidas e planas em pacientes submetidos ao exame sem antecedentes pessoais e ou familiares. Entre janeiro de 2007 e outubro de 2009 foram selecionados 181 pacientes divididos aleatoriamente em três grupos: A: 48 pacientes, controle; B: 29 pacientes, NBI; C: 104 pacientes, cromoscopia difusa. Pode-se observar que dos 181 pacientes examinados 38 (21%) não apresentavam lesões. Os 143 pacientes com lesão, apresentaram um número médio de 2,65 lesões, com mínimo de 1 e máximo de 7 lesões. Nos total dos 181 pacientes e no conjunto dos 143 pacientes com lesões não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os três grupos A, B e C para a idade, o tempo reto-ceco e o tempo ceco-reto, enquanto que para a altura, peso e conseqüente IMC houve variação estatística. O tamanho médio das 379 lesões encontradas nos 143 pacientes, avaliado pelo seu diâmetro foi de $5,45 \pm 2,84$ mm, sem variação estatística entre os grupos, entre os hemicólons e entre os hemicólons nos grupos. Os tamanhos das lesões foram reunidos em três intervalos distintos: até 5 mm (76,30%), de 6 a 10 mm (19,50%) e de 11 a 20 mm (4,20%). Do total de 379 lesões, 203 (53,6%) mostraram-se neoplásicas e 176 (46,4%) não neoplásicas. O tamanho médio das 203 lesões neoplásicas foi de 5,96 mm, e das 176 não neoplásicas, 4,87 mm. As lesões neoplásicas mostraram-se maiores que as não neoplásicas, com significância estatística. Nos grupos não houve variação significativa entre neoplasia e não neoplasia, mas diferença significativa entre o tamanho das neoplasias e não neoplasias.

Não houve diferença estatística entre os tamanhos das lesões nos dois hemicólon, mas com diferença significativa entre os tamanhos das lesões neoplásicas e não neoplásicas. O mesmo se observa quando os segmentos do cólon são analisados individualmente. Os dois segmentos que apresentaram diferença significativa, especificamente, quanto ao tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas foram o sigmóide e o transverso. Nota-se que todas as lesões subpediculadas e as lesões plano-elevadas com depressão central eram neoplásicas. As lesões planas e neoplásicas são proporcionalmente mais visíveis no hemicólon direito nos grupos B (85,7%) e C (67,9%), sem diferença estatística. As hipóteses diagnósticas das lesões feitas durante o exame colonoscópico foram comparadas com os resultados histopatológicos. Pode-se observar que no grupo A sensibilidade de 82,7%, especificidade de 59%, com taxa de concordância de 72,5 %, considerada regular, no grupo B sensibilidade de 92,3%, especificidade de 61,9%, com concordância de 78,7 %, regular e no C sensibilidade de 88,8%, especificidade de 79,3%, taxa de concordância de 84,2%, considerada boa. Proporcionalmente o grupo C tem maior número de pacientes com três ou mais lesões e três ou mais lesões neoplásicas, mas sem valor estatístico. Conclui-se que não houve diferença estatística entre os 181 pacientes examinados e os 143 pacientes com lesões, quanto aos dados gerais, não houve diferenças significativas quanto ao número relativo, ao tipo e ao tamanho das lesões. As lesões neoplásicas apresentam-se maiores quando comparadas às não-neoplásicas, com significância estatística. A concordância entre a hipótese diagnóstica colonoscópica e a histologia é maior no grupo da cromoscopia.

Descritores: Colonoscopia. Neoplasia colorretal. Diagnóstico. Cromoscopia.

SUMMARY

Tafner E. *Colonoscopy making or not use of chromoscopy methods on the diagnosis of flat, depressed and augmented colorectal lesions* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Colorectal cancer (CRC) is one of the largest causes of death on the industrialized world. Its annual incidence of 800.000 new cases means 8,5% of all the new ones and 12% of deaths related to this disease. In Brazil, excluding the non-melanoma skin-cancers, CRC is the fourth more frequent among men and the third one among women. The risk for developing CRC is approximately of 5 to 6% on the Western population. There are epidemiological evidences for reducing CRC on 60-90% when colonoscopy with polypectomy is used preventively. Colonoscopy is still the best method both for the early diagnosis of CRC and precursor lesions. However, there are non-contemptible failures on the detection. This paper purpose was comparing the result of colon and rectum mucous membrane detailed test through conventional colonoscopy, chromoendoscopy and NBI, on the detection of augmented, depressed and flat lesions in patients submitted to it without any personal or familiar antecedents. Between January 2007 and October 2009 181 patients were selected randomly and divided into 3 groups: A: 48 control patients; B: 29 patients, NBI; C: 104 patients, diffuse chromoscopy. It is observed that, from the 181 examined patients, 38 (21%) didn't present lesions. The 143 patients with lesion, presented an average number of 2,65 lesions, with a minimum of 1 and a maximum of 7 lesions. On the total of the 181 patients and on the whole of the 143 patients with lesions it was not observed any statistically significant difference among the three groups A, B and C as for Age, the Rectum-Cecum Time and the Cecum-Rectum Time, while there was a statistical variation for Height, Weight and consequent bmi. The average size of the 379 lesions found on the 143 patients, assessed by its diameter was of 5,45 mm (2.14 in.) \pm 2,84 mm (1,11 in), without any statistical variation among the groups, among the hemicolons and among the hemicolons in the groups. The size of the lesions were gathered into three distinct intervals: up to 5 mm [1.9 in.] (76,30%), from 6 mm [2.3 in.] to 10 mm [3.9 in.] (19,50%) and from 11 to 20 mm [4.3 to 7.8 in] (4,20%). From the total of 379 lesions, 203 (53,6%) revealed themselves neoplastic and 176 (46,4%) non-neoplastic. The average size of the 203 neoplastic lesions was of 5,96 mm (2.34 in.), and of the 176 non-neoplastic ones, 4,87 mm [12,36 in]. Neoplastic lesions have shown larger than the non-neoplastic ones, with a statistical significance. On the groups there is any significant variation between neoplasia and non-neoplasia, but a significant

difference between the neoplasias and non-neoplasias size. There was any statistical difference among the lesion size on both hemicolons, however, a significant difference among the sizes of neoplastic and non-neoplastic ones. The same is observed when colon segments were analyzed individually. The two segments that have presented significant lesions, specifically on what concerns the size of neoplastic and non-neoplastic ones were the Sigmoid and the Transverse. It is observed that all the subpediculated lesions and the flat-augmented ones with a central depression were neoplastics. The flat and neoplastic lesions are proportionally more visible on the right hemicolon at groups B (85,7%) and C (67,9%), without any statistical difference. The diagnostic hypotheses of the lesions grown during the colonoscopic test were compared to the histopathological results. On control group (A) it is observed a 82,7% sensibility, a 59% specificity with a concordance rate of 72,5%, considered regular. On group B it is observed a 92,3% sensibility, a 61,9% specificity, with a regular concordance rate of 78,7%. On group C it is observed a 88,8% sensibility, a 79,3% specificity, a 84,2% concordance rate, considered good. Proportionally group C has a larger number of patients with 3 or more lesions and or more neoplastic lesions, but with no statistical value. On what concerns general data, it is concluded that there wasn't any statistical difference among the 181 patients examined and the 143 ones presenting lesions as for the relative number, the type and size of the lesions. Neoplastic lesions appear to be larger when compared to non-neoplastic ones, with a statistical significance. The concordance between the colonoscopic diagnostic hypothesis and the histology is larger on chromoscopy group.

Descriptors: Colonoscopy. Colorectal neoplasia. Diagnostic. Chromoscopy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma das maiores causas de óbito no mundo industrializado, com uma incidência anual de 800 mil novos casos, o que significa 8,5% de todos os novos e 12% das mortes relacionadas a essa doença^{1,2}. Nos Estados Unidos da América (EUA) já é a segunda causa mais comum de câncer³.

No Brasil, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o CCR é o quarto mais frequente entre os homens, ficando atrás dos de pulmão, próstata e gástrico e o terceiro entre as mulheres, atrás dos cânceres de mama e de colo de útero. Por região, para o sexo masculino é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (19/100.000). Na Centro-Oeste (11/100.000), ocupa a quarta posição e no Nordeste (5/100.000) e Norte (4/100.000) a quinta. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (22/100.000) e Sudeste (21/100.000), o terceiro nas do Centro-Oeste (11/100.000) e Nordeste (6/100.000) e o quinto na região Norte (4/100.000)⁴.

Para 2010, eram esperados 26.990 novos casos (12490 homens e 14500 mulheres), sendo 13 novos casos para 100 mil homens e 15 novos casos para 100 mil mulheres, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA)³.

A maior incidência se dá na faixa etária entre 50 e 70 anos, probabilidade de aumento de risco a partir dos 40⁵.

Nos EUA, houve um declínio na mortalidade de 1980 até 1990 de cerca de 7% de homens e 12% entre as mulheres. Desde 1990, constatou-se uma drástica redução na mortalidade e o declínio na incidência desde 1985 foi ainda mais visível. Em razão do aumento da expectativa de vida e da obesidade, esperava-se o contrário.

Assim como estes fenômenos, a incidência tem aumentado entre pessoas na faixa dos 50 anos ou mais. Vários fatores podem contribuir para este declínio, entre eles: a reposição hormonal nas mulheres pós-menopausa desde 1970 e 1980, aumento do uso da aspirina para proteção cardiovascular e uso de antiinflamatórios não esteroides. Por isso, a redução de incidência e mortalidade não pode ser atribuída exclusivamente às medidas de rastreamento, que foram difundidas mais recentemente⁶. Convém ressaltar que diferenças no campo de rastreamento, tratamento e sobrevida persistem e elas são também visíveis em outras partes do Globo⁷. No mundo, o CCR é a quarta causa mais comum de câncer (CA) entre os homens e a terceira entre as mulheres. Na Europa, é a segunda causa de morte por CA entre homens e mulheres, perdendo somente para o câncer de mama⁸.

Apesar de a incidência estar diminuindo nos EUA, o aumento é pronunciado na Ásia, nos países da Europa Oriental, em Israel (principalmente entre não judeus) e em Porto Rico. Países como a República Tcheca, Eslováquia e Japão têm incidência maior que os outros, desenvolvidos^{9,10}, onde se nota estabilização ou desaceleração. A Espanha também é exceção, pois se verifica importante aumento de incidência do CCR. As variações geográficas também são impressionantes; na África, por

exemplo, existem 2,3 casos por 100 mil habitantes, enquanto que no Japão 49 casos por 100 mil. Assim como a incidência tem estas grandes discrepâncias, o mesmo se constata para os índices de sobrevida, sempre maior nos países mais desenvolvidos. Esta variação deve-se muito mais aos fatores socioeconômicos⁷.

O risco de desenvolver CCR é de, aproximadamente, 5% a 6% na população ocidental. A taxa de sobrevida em cinco anos mostra a importância do diagnóstico precoce, que ultrapassa os 90% quando a doença está confinada à parede intestinal, é de aproximadamente 68% quando ela é linfonodal e de 10% com doença metastática⁵.

Existem evidências epidemiológicas de redução do CCR em 60% - 90% quando a colonoscopia com remoção de lesões tidas como pré-cancerosas é usada preventivamente^{11,12}.

Estima-se que 50% dos indivíduos terão pólipos adenomatosos no cólon durante a vida. Contudo, somente 6% destes deles desenvolverão CCR. Portanto, a grande maioria dos pólipos não se transforma em CA. Com base em observações, os adenomas avançados (> 10 mm com alto grau de displasia e ou tecido viloso) conferem o maior risco. Nos indivíduos americanos não submetidos a rastreamento entre 50 e 80 anos, estima-se em 5% a 10% a prevalência de adenoma avançado.

Estes aspectos de aumento de incidência, a presença de lesão pré-maligna, a existência de métodos que visualizam e permitem retirada das mesmas valorizam os programas de rastreamento.

1.1 Rastreamento

Ele é definido como a investigação de pessoas assintomáticas mediante meios de fácil execução para seleção daqueles que devem ser submetidos a exames específicos, com a finalidade de reduzir a morbidade e mortalidade atribuídas à doença¹³.

O CCR é elegível para o rastreamento por ter uma prevalência alta, ser patologia de tratamentos curativo e preventivo e para os quais existe arsenal tecnológico¹⁴. As lesões precursoras, representadas por alterações intermediárias entre o tecido normal e o carcinoma invasivo, incluindo os pólipos e o carcinoma *in situ*, são outra indicação para a busca de programas bem definidos, com o objetivo de submeter ao rastreamento somente os indivíduos com indicação e dentro de uma escala de risco¹⁵.

Cerca de 20% a 25% das pessoas portadoras de CCR têm histórico familiar ou outros fatores de risco, razão pela qual não são considerados como população em geral e têm seus programas específicos de rastreamento. Indivíduos cujos familiares de primeiro grau (pai, irmão e filho) tiveram CCR diagnosticado antes dos 50 anos devem estar dentro do quadro de risco das síndromes familiares e têm o seu plano de seguimento bem demarcado. Aqueles com um ou mais familiares de primeiro grau diagnosticados antes dos 60 anos, mas não diagnosticados com uma síndrome hereditária, possuem um risco aumentado, devendo ser submetidos à colonoscopia aos 40 anos ou 10 anos antes do diagnóstico do familiar acometido (primeiro a aparecer)⁶.

Os programas de rastreamento não se justificam em países em desenvolvimento, onde a prevalência do CCR é baixa e o sistema de saúde

precisa priorizar outras áreas. A maioria dos programas ocorre em países desenvolvidos, como: Áustria, França, Alemanha, Polônia, Inglaterra e República Tcheca, Israel, Japão, Coreia do Sul, Austrália e Uruguai¹⁶⁻²⁰. No Brasil, o rastreamento programado não é realizado; existe aquele dito oportunista, oferecido como integrante de *check-up*.

1.1.1 Fatores de risco

Tendo em mente o risco de CCR, os indivíduos são divididos em grupos, de acordo com fatores genéticos e adquiridos. O risco é moderado nos pacientes assintomáticos, independente do sexo, com idade igual ou superior a 50 anos, sem outros fatores de risco adicionais. Vale lembrar que 75% dos novos casos de CCR aparecem em pessoas sem fator de risco predisponente conhecido. O risco é considerado aumentado naquelas com antecedentes de pólipos, história prévia de CCR e história familiar de CCR ou adenoma em parente de primeiro grau (pais, irmãos e filhos), diagnosticado antes dos 60 anos ou dois parentes de primeiro grau com CCR em qualquer idade. O risco é alto naquelas com história de doença inflamatória do cólon por período maior que oito anos quando difusa e 15 anos quando o processo inflamatório está restrito ao lado esquerdo do cólon. Os casos de presença e/ou suspeita genética ou clínica do Câncer Hereditário Não Polipoide (HNPCC) e Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) também se enquadram neste grupo²¹.

Entre os métodos de rastreamento há os que englobam os testes por meio das fezes (pesquisa de sangue oculto - FOBT guaiaco), testes imuno-

histoquímicos das fezes (FIT) na procura de hemoglobina humana, pesquisas de DNA nas fezes (sDNA) e exames morfológicos (tomografia virtual, colonoscopia, cápsula endoscópica e sigmoidoscopia)¹⁶.

A redução da mortalidade com o uso da pesquisa do sangue oculto nas fezes (FOBTs) tem sido largamente demonstrada em várias séries. Não é invasivo, tem sido usado por décadas e é o único método de rastreamento que rigorosamente diminui as taxas de mortalidade em estudos controlados. A redução da mortalidade é modesta e o teste tem impacto baixo sobre a incidência devido à baixa sensibilidade para lesões precursoras. Os índices podem ser melhorados com o uso de teste quimicamente sensibilizado ou teste imunológico direcionado para a hemoglobina humana. Hoje, estes testes específicos já são amplamente recomendados por associações, como a *American Gastroenterology Association*¹⁶⁻²⁰.

Testes de DNA nas fezes têm maior sensibilidade para detecção de lesões invasivas e adenomas invasivos, independente do local, se no cólon direito ou esquerdo da lesão. Eles são específicos para sangue humano e têm taxas para detecção de CA que excedem 80% e 30% para adenomas avançados⁶.

A colonoscopia virtual realizada com escâneres modernos detecta 90% dos pacientes com pólipos que registram mais de 10 mm, com cerca de 14% de falso positivo. O índice cai para 65,3% para pólipos entre 6 - 9 mm. Não é um exame totalmente aceito como de rastreamento pelos custos, pela dificuldade de se avaliarem lesões menores que 5 mm, que têm probabilidade neoplásica em menos de 50% e avançado em menos de 1,7%, lesões

planas, e pelos achados extracólicos, que podem trazer dúvidas e muitos sem significado clínico: os falsos positivos causados pelos resíduos fecais. As recomendações vigentes regem que pacientes com um ou mais pólipos de 6 mm ou três ou mais pólipos independente do tamanho sejam encaminhados para colonoscopia, o que acontece em cerca de 15% a 25% dos casos submetidos à colonoscopia virtual²².

Estudo de caso controle indica que a retossigmoidoscopia pode reduzir a incidência e mortalidade dos tumores do cólon, localizados à esquerda, na área visualizada neste método¹⁷. Outros estudos revelam que 30% dos pacientes com neoplasia avançada apresentam lesão no cólon proximal, direito, assim como os pacientes idosos e mulheres e não são visualizados por este método⁶.

Para os pacientes de risco moderado, o rastreamento deve começar aos 50 anos e pode ser por meio do gPSOF ou do FIT anual ou do sDNA (por ser metodologia nova, não existe consenso para o intervalo dos exames). Se a opção for a retossigmoidoscopia, deve ser repetida em intervalos de cinco anos, se colonoscopia de 10 em 10 anos, o enema opaco ou a colonoscopia virtual de cinco em cinco anos. Os achados dos exames indicam o seguimento e os intervalos a serem adotados.

Para os indivíduos de riscos aumentado e alto, impõe-se a colonoscopia com início em idade precoce, seguindo as diretrizes para o rastreamento e vigilância para a detecção precoce de adenomas e CCR, que constam nos Quadros de 1 a 4²³⁻³⁰.

Quadro 1 - Orientações para seguimento do risco aumentado com antecedente de pólipos

CATEGORIA	RECOMENDAÇÃO	COMENTÁRIOS
Pequenos pólipos hiperplásicos no reto	- Opções de rastreamento recomendadas para risco moderado	- Seguir diretrizes da população de risco moderado - Polipose hiperplásica acompanhamento intensivo
Um ou dois adenomas com displasia de baixo grau	- Colonoscopia 5 a 10 anos após a polipectomia inicial	- Consideração de fatores clínicos para a determinação do intervalo. (colonoscopia prévia, história familiar, preferências do paciente e (juízo médico)
Três a 10 adenomas ou um adenoma maior que 10 mm ou componente viloso ou, ainda, displasia de alto grau	- Colonoscopia em menos de três anos, após a polipectomia inicial	- Considerar a possibilidade de síndrome familiar não diagnosticada
Mais de 10 adenomas em um único exame	- Colonoscopia em menos de três anos após a polipectomia inicial	- Levantar em conta a possibilidade de síndrome familiar não diagnosticada
Adenomas sésseis removidos em <i>piecemeal</i>	- Colonoscopia de dois a seis meses - Análise de lesão residual	- Se remoção completa, o intervalo para colonoscopia de vigilância deve ser individualizado no juízo do endoscopista e do patologista

Quadro 2 - Orientações para seguimento de risco aumentado em pacientes com CCR

CATEGORIA	RECOMENDAÇÃO	COMENTÁRIO
CCR com colonoscopia pré-operatória incompleta	- Colonoscopia três a seis meses após a ressecção, se ausência de metástase irrissecáveis, alternativa de colonoscopia intraoperatória	- A CTC com contraste endovenoso ou EBDC são alternativas para avaliação pré-operatória
CCR com colonoscopia pré-operatória completa e ressecções curativas	- Colonoscopia um ano após ressecção (ou um ano após a colonoscopia realizada para avaliação completa do cólon) - Após retossigmoidectomia por câncer de reto, avaliação para detecção de recidiva local em intervalos de três a seis meses nos primeiros dois a três anos	- Colonoscopia de um ano normal, o intervalo até o próximo exame pode ser de três anos. - Colonoscopia de três anos normal, o intervalo para próximo exame pode ser cinco anos. - Na evidência de HNPCC ou achado de adenomas, seguir a recomendação da categoria

CTC = Colonoscopia por Tomografia Computadorizada; EBDC = Enema Baritado de Duplo Contraste

Quadro 3 - Orientações para seguimento de risco aumentado em histórico familiar

CATEGORIA	RECOMENDAÇÃO	COMENTÁRIO
CCR ou pólipos adenomatosos em um parente de 1º grau com menos de 60 anos ou em dois ou mais parentes de 1º grau em qualquer idade	- Colonoscopia com início aos 40 anos, ou 10 anos antes do caso mais jovem da família. Repetir em cinco anos	- Quando colonoscopia de vigilância for normal, controle a cada cinco anos. - Quando colonoscopia alterada, seguir categoria, conforme achado.
CCR ou pólipos adenomatosos em um parente de 1º grau com 60 anos ou mais ou em dois parentes de 2º grau com CCR	- Colonoscopia ou outras opções de rastreamento recomendadas para população de risco moderado com início aos 40 anos	- Os indivíduos devem escolher o teste para rastreamento

Quadro 4 - Orientações para seguimento de alto risco

CATEGORIA	RECOMENDAÇÃO	COMENTÁRIO
Diagnóstico molecular de FAP ou suspeita de FAP sem teste molecular	- Retossigmoidoscopia flexível anual para determinar se o indivíduo expressa o fenótipo, orientar aconselhamento genético e considerar o teste genético - Início entre 10 e 12 anos	Se teste positivo, considerar colectomia
Diagnóstico molecular ou clínico de HNPCC ou indivíduos de risco aumentado para HNPCC	- Colonoscopia a cada um a dois anos e aconselhamento para considerar teste genético - Início entre os 20 e 25 anos ou 10 anos antes do caso mais jovem da família	- O teste genético deve ser oferecido: 1. para parentes de 1º grau de pessoas sabidamente portadoras de mutação herdada em genes de reparo do DNA 2. mutação não conhecida na família, mas um de três dos critérios de Bethesda modificado está presente
Doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa crônica e colite de Crohn	- O risco de câncer começa a ser significativo oito anos após a instalação de pancolite ou 12 a 15 anos após a instalação da colite do cólon esquerdo - Colonoscopia com biópsias para avaliar displasia a cada um a dois anos	- Manutenção do rastreamento

Polipose Familiar Adenomatosa (FAP); Câncer Colorretal Hereditário não Polipoide (HNPCC).

A efetividade do rastreamento resulta da eficácia e aderência ao método. A avaliação fundamentada em 19 estudos indicou aderência de 60% aos programas com métodos endoscópicos com uma redução da incidência de 42% do CCR na colonoscopia e 30% nos rastreamentos por sigmoidoscopia, comparados aos 23% da pesquisa de sangue oculto nas fezes³¹⁻³⁶.

Inexiste consenso para definição do método preferencial de rastreamento. Entretanto, a colonoscopia ainda é o padrão ouro para detecção do CCR e dos precursores adenomatosos, que podem ser ressecados durante o procedimento, justificando seu uso quando comparada aos outros métodos³⁷.

O exame justifica-se no rastreamento individual, após exames positivos de sangue oculto, enema opaco com dúvidas e/ou sinais radiológicos da presença de câncer (CA) ou pólipos, presença de três adenomas e/ou um adenoma maior que 10 mm na retossigmoidoscopia³⁸.

1.1.2 Aspecto do rastreamento via colonoscopia

Trabalhos baseados no *National Polyp Study* relataram redução de 76% a 90% na taxa de mortalidade pelo CCR com o uso da colonoscopia³⁹. Estudos de Coorte e de caso controle têm estimado a redução da incidência em 53% a 72% e 31% de redução na mortalidade entre os pacientes rastreados com colonoscopia. O *National Polyp Study*, seguindo pacientes com adenomas vistos e removidos via colonoscopia, documentou que a incidência de CCR é muito baixa nos seis anos que se seguem ao exame. Vários observacionais asseguram que o rastreamento com base na colonoscopia tem resultado significativo na detecção precoce do CCR¹⁸.

Estes dados não são unânimes e autores como Baxter *et al.*⁴⁰ comprovaram a redução da mortalidade por CCR, como o uso da colonoscopia, de 70% para as lesões do lado esquerdo e taxas muito insignificantes para as do cólon direito. O impacto inicial deste resultado foi criticado por não obedecer critérios como: indicação, faixas etárias, fatores de risco para o CCR, heterogeneidade dos examinadores, falta de documentação do ceco e da qualidade do preparo, bem como, por ser retrospectivo, talvez não refletir a atualidade³⁹. Vale ressaltar que ao invés de prevenir 90% o CCR, a colonoscopia pode prevenir cerca de 70% dos casos.

Ao colaborar com os dados do trabalho canadense, estudo populacional realizado na Alemanha concluiu que pacientes com colonoscopia prévia têm 67% de redução na prevalência de adenomas avançados localizados na porção distal do cólon, mas não redução da prevalência das lesões proximais¹⁶.

A polipectomia ainda é grande fator de proteção, mas, mesmo assim, a colonoscopia não é perfeita. E concordando com os trabalhos do Canadá e da Alemanha, estudos populacionais sugerem que de 2% a 6% dos exames de colonoscopia falham na detecção do CCR, sem considerar as lesões pré-neoplásicas, sendo maior à direita^{16,6}. O índice de lesões perdidas foi documentado em trabalhos comparativos com a colonoscopia virtual. Em três estudos extensos, a colonoscopia deixa de ver lesões de 10 mm em 2% a 12% e lesões de 6 mm em 20%. Porém, na colonoscopia, as características das lesões, a possibilidade de melhor avaliar a displasia e os aspectos invasivos são indiscutivelmente maiores que naquele método.

Os trabalhos de Van Rijn *et al.*⁴¹ e Bressler *et al.*⁴² pontuaram índices de 12% a 13% de falha na detecção de pólipos adenomatosos de 6 a 9 mm e 6% para lesões maiores que 10 mm. Nestes estudos, os pacientes foram submetidos a duas colonoscopias no mesmo dia. No primeiro exame, os pólipos visualizados eram removidos e aqueles vistos somente no segundo exame, realizado imediatamente após, foram considerados perdidos.

Para evitar estas discrepâncias e melhorar o desempenho da colonoscopia, a *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) propôs uma série de indicadores de qualidade para a realização do exame, como descrito a seguir:

- Indicadores pré-procedimento: baseados na indicação apropriada (Quadro 5), consentimento informado e preparo de cólon.
- Indicadores intraprocedimentos: intubação do ceco, detecção e retirada de adenomas e tempo de retirada, que deve ser superior a seis minutos.
- Indicadores pós-procedimento: complicações (sangramento e perfuração)^{33,43}.

Quadro 5 - Indicações de colonoscopia

INDICAÇÕES
- Anormalidades com significância clínica no enema opaco ou outro método de imagem. Falhas de preenchimento, espessamentos e estenoses.
- Hematoquesia.
- Melena depois que hemorragia digestiva alta tenha sido excluída.
- Anemia.
- Rastreamento de pacientes assintomáticos.
- Na pesquisa de câncer sincrônico e visualização de todo o cólon. Pólipo no paciente com câncer tratado ou pólipo ressecado.
- Remoção de lesões sincrônicas. No período da ressecção curativa da lesão seguida por exame com três anos e de três a cinco anos para tratar lesões metacrônicas.
- Depois da ressecção de pólipos neoplásicos em seguimento de três a cinco anos.
- Pacientes com história de CCR não polipoide colonoscopia de dois em dois anos, começando aos 25 anos ou cinco anos antes do primeiro diagnóstico de CCR.
- Colonoscopia anual após os 40 anos.
- CCR esporádico antes dos 60 anos colonoscopia de cinco em cinco anos, começando na idade que corresponde a 10 antes da idade do primeiro familiar afetado.
- Pacientes com colite ulcerativa e ou Crohn com oito ou mais de pancolite e com 15 anos de colite esquerda, repetindo de dois em dois anos com biópsias sistemáticas.
- Doença inflamatória dos cólons para diagnóstico preciso e determinação da extensão da atividade inflamatória.
- Diarreia de origem indeterminada.
- Intraoperatória quando exame pré-operatório inconclusivo.
- Tratamento de sangramento de lesões vasculares, úlceras, neoplasias, pós-polipectomias.
- Remoção de corpo estranho.
- Descompressão do megacólon agudo não tóxico ou volvo.
- Dilatação de estenoses.
- Tratamento paliativo de estenoses e/ou neoplásicas sangrantes.
- Demarcação de lesões.

O aspecto tempo de retirada do aparelho merece destaque. Barclay *et al.*⁴⁴ afirmaram que, com tempo de oito minutos, a taxa de detecção de qualquer neoplasia subia de 23,3% para 37,8% ($p < 0,001$) e de neoplasias avançadas de 4,5% para 6,6% ($p = 0,13$) se comparada com tempo menor.

Os programas de rastreamento ainda buscam os pólipos adenomatosos presentes em mais de 30% da população. Mas a prevalência do CCR é muito menor do que dos pólipos adenomatosos, ou seja, a maioria

deles não se transforma em CCR. As principais evidências indiretas relacionadas à sequência adenoma carcinoma são:

- Prevalência do carcinoma do intestino grosso segue a distribuição geográfica dos adenomas.
- Potencial de degeneração maligna de um adenoma aumenta com o tamanho e o seu grau de displasia.
- Focos residuais de adenomas são encontrados contíguos a espécimes de CCR em até 27% dos casos.
- Casos de CCR ocorrem em uma faixa etária média superior em, aproximadamente, cinco anos à dos adenomas.
- Cerca de um terço dos espécimes cirúrgicos de CCR apresenta um ou mais pólipos adenomatosos⁴⁵.

1.2 Lesões Planas

Sabe-se que a retirada dos pólipos adenomatosos por via polipectomia endoscópica reduz em até 90% a incidência de CCR^{42,45-51,53,54}. Depois dos trabalhos japoneses lentamente aceitos no mundo ocidental, lesões consideradas planas e deprimidas também passaram a ser valorizadas. Elas representam mais de 40% das neoplasias avançadas^{55,56}. A lesão é considerada plana quando não tem altura maior que 2,5 mm. Pode ser definida como plana-elevada, com altura até 2,5 mm, plana quando é somente uma alteração de coloração, e deprimida quando está abaixo do nível da mucosa. Estas formas também podem estar associadas em plano-elevada ou elevada com depressão.

Até 1970, a detecção do CCR era feita, basicamente, em lesões elevadas. Acreditava-se que o CCR percorria o caminho da lesão gástrica do tipo Borrmann II para se transformar em avançada. Em 1980, as do tipo plano-elevada e plano-elevada com depressão foram descritas com taxa alta de invasão da submucosa, independente do tamanho⁵⁷.

O trabalho realizado por Ushio *et al.* *apud* Naoyuki *et al.*⁵⁷ revelou, através da análise retrospectiva de estudos radiológicos do cólon de 61 casos de CCR avançado, 80,3% sésseis, 14,8% desconhecidos e apenas 4,9% pediculados nas fases iniciais.

Câncer em lesão deprimida foi inicialmente descrito por Kariya *et al.*, em 1977 *apud* Kudo⁵⁸; tratava-se de lesão deprimida, de 8 mm, no cólon transversal de um paciente com FAP. Em 1987, o jornal japonês de medicina *I to Cho* publicou uma edição especial enfocando este aspecto do CCR.

Na Europa, o primeiro caso de lesão deprimida foi descrito pelo grupo de Karolinska, na Suécia⁵⁸. Em 2008, o grupo da Califórnia publicou um trabalho que comprovava a prevalência das lesões não polipoides (planas ou deprimidas) de 9,35% e chamou atenção para a associação com câncer quando comparada às lesões polipoides⁵⁹.

As lesões completamente planas são raras e as deprimidas representam 5% de todas as lesões do cólon. Já as discretamente elevadas, que representam 44% do total, podem comprometer a submucosa em uma proporção que vai de 11% a 50%, independente do tamanho. Sua não detecção tem impacto nos resultados dos programas de rastreamento^{60,61}.

Para unificar a forma de documentar as lesões do cólon, foi criada, em um consenso da escola japonesa com a ocidental, a classificação de Paris, que segue no Quadro 6.

Quadro 6 - Classificação de Paris

CLASSIFICAÇÃO DE PARIS			
Morfologia	Tipo elevado*	Tipo plana**	Tipo misto
CLASSIFICAÇÕES	Pedunculada Ip	Elevada 0-IIa	Elevada e Deprimida 0-IIa + IIc
	Séssil Is	Plana 0-IIb	Deprimida e Elevada 0-IIc + IIa
	Subpediculada Isp	Deprimida 0-IIc	Séssil e Deprimida 0-Is + IIc

* Lesão elevada: elevação maior que 2,5 mm acima da mucosa adjacente

** Lesão plana e elevada: elevação menor que 2,5 mm

O fato de a polipectomia das lesões vegetantes falhar na prevenção da progressão para carcinoma em mais de 24% dos casos tem estimulado a reavaliação da prevalência e do significado anatomopatológico das lesões planas e deprimidas nos países ocidentais⁶².

1.2.1 Incidência das lesões planas

A prevalência destas lesões detectadas durante a colonoscopia na mucosa do cólon de pacientes assintomáticos é alta. No Japão, 60% das lesões neoplásicas têm apresentação plana⁶³. Nos países ocidentais, a prevalência é variável. Imperiale *et al.*,⁶⁴ ao executarem colonoscopia em 906 pacientes submetidos ao rastreamento, encontraram adenomas de apresentação plana em 10%. Lieberman *et al.*⁶⁵ relatam 37,5% em 3.121 pacientes, enquanto Rex e Helbig⁶⁶ encontraram 67% em 434 pacientes.

Lanspa *et al.*⁶⁷, nos Estados Unidos da América, constataram que 48% de CCR assumem a aparência plana ou deprimida. Para Smith *et al.*⁶⁸, do Reino Unido, este índice alcança 50%. Wolber e O'Coen,⁶⁹ do Canadá, e Saito,⁶³ dos EUA, citam prevalência de 8,6% e 22%, respectivamente. O grupo de Sheffield descrevem 45% de lesões planas em 850 pacientes classificados como moderado e alto risco para CCR. O grupo de Leeds mostrou prevalência de 22%⁷⁰. Suzuki *et al.*⁷¹ registraram que 10% dos CCR no seu estudo retrospectivo de 1.026 colonoscopias tinham configuração plana. Mediante estudo de coorte recente realizado por Soetikno *et al.*⁵⁹, que incluiu 1.819 pacientes, observa-se prevalência total de lesões planas de 9,35%, sendo que em pacientes de rastreamento atingem 5,84%, em pacientes de seguimento, 15,44% e nos sintomáticos, 6,01%.

Tais lesões, mais difíceis de serem visualizadas, assumem importância pelo fato de haver maior probabilidade de degeneração maligna (Odds Ratio 9,78) quando comparada às lesões polipoides, independente do tamanho⁵⁹ (Figura 1).

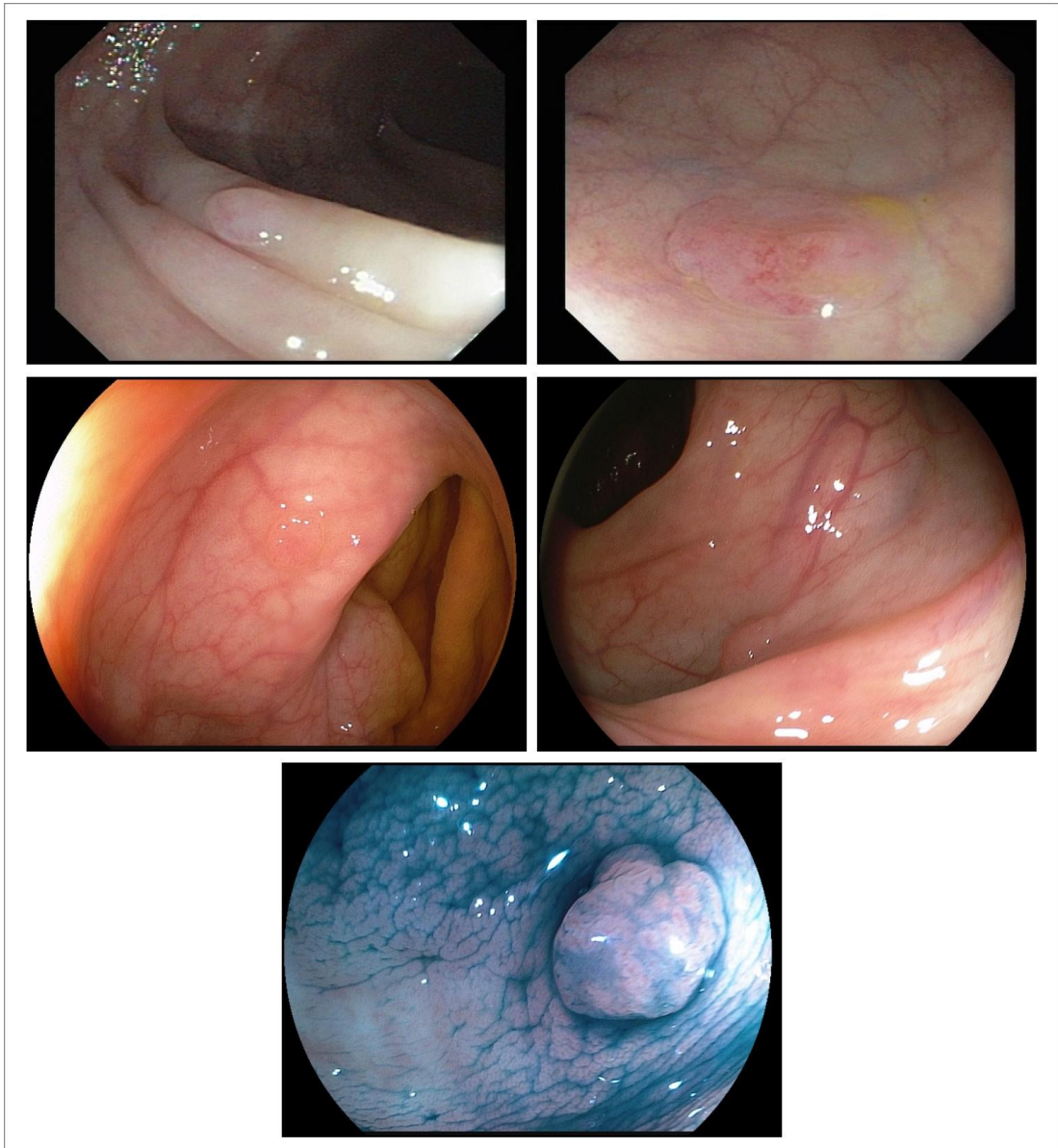


Figura 1 - Lesão plana tipo IIa

1.2.2 Frequência das lesões elevadas e planas

No Japão, as lesões elevadas e planas foram estimadas em séries grandes, coletadas durante longos períodos de até 20 anos, nos hospitais como o de Akita e o de Yokohama, com taxas de 42% e o grupo de Hiroshima com taxas de 27% de CCR em lesões planas^{72,73}.

Nos EUA, O'Brien *et al.*⁷⁴ revisaram estudo do National Polyp Study e estimaram a proporção de lesões planas em 31,4%. Lecomte *et al.*⁷⁵ relatam 22,7% de lesões planas e deprimidas com a cromoscopia associada à colonoscopia.

Na Europa, a estimativa de lesões não polipoides é de 27,3%, nos relatos de Rembacken *et al.*⁷⁶, 40,9%, de Hurlstone *et al.*⁷⁰ e somente 8,4% nos trabalhos de Tsuda *et al.*⁷⁷ (Figuras 2, 3 e 4).

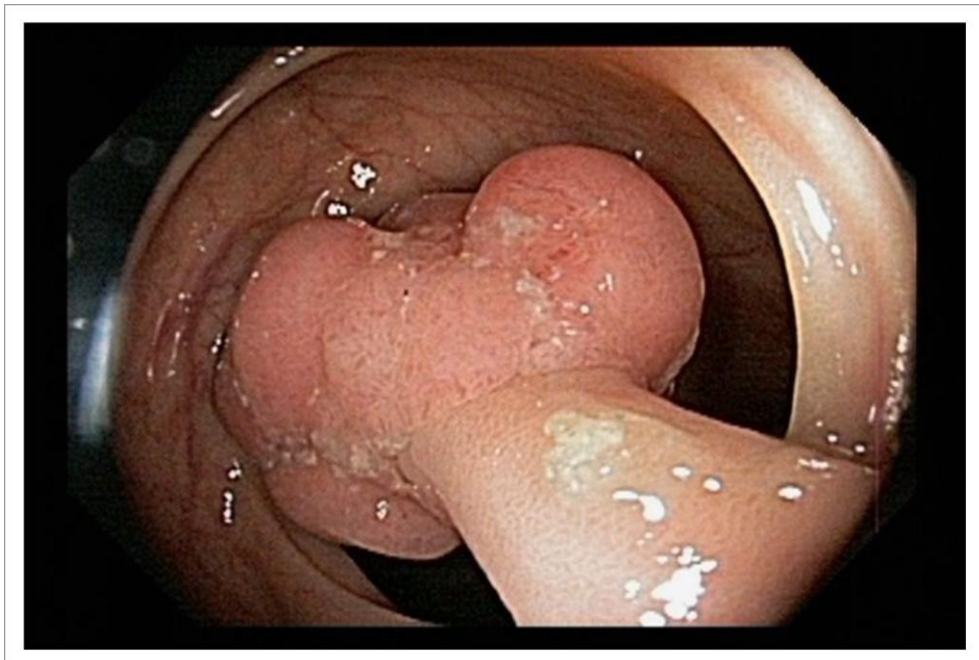


Figura 2 - Lesão pediculada

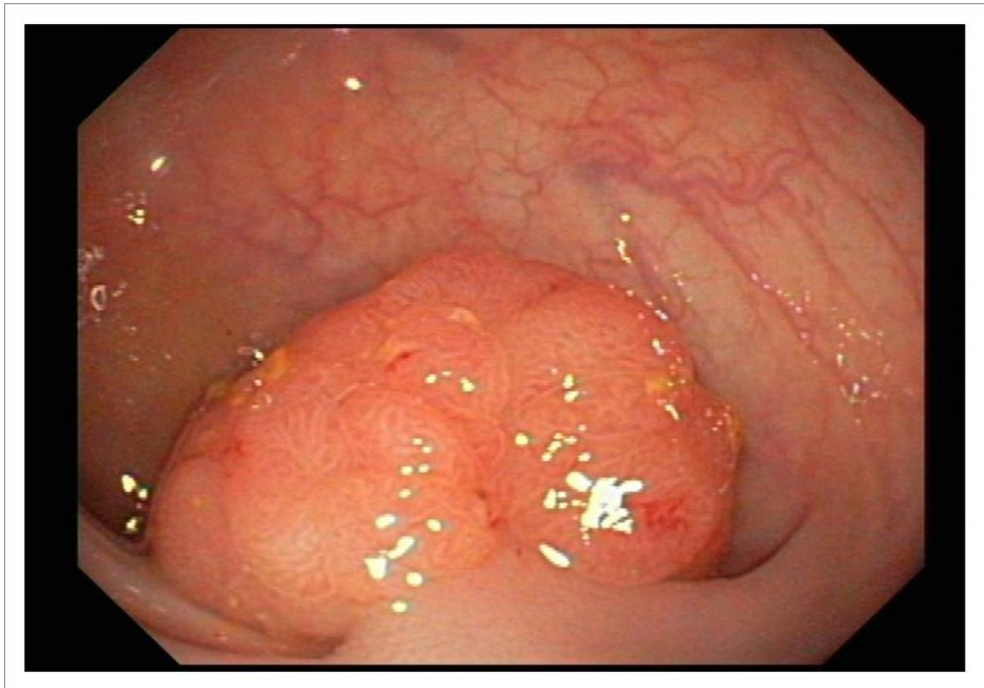


Figura 3 - Lesão subpediculada

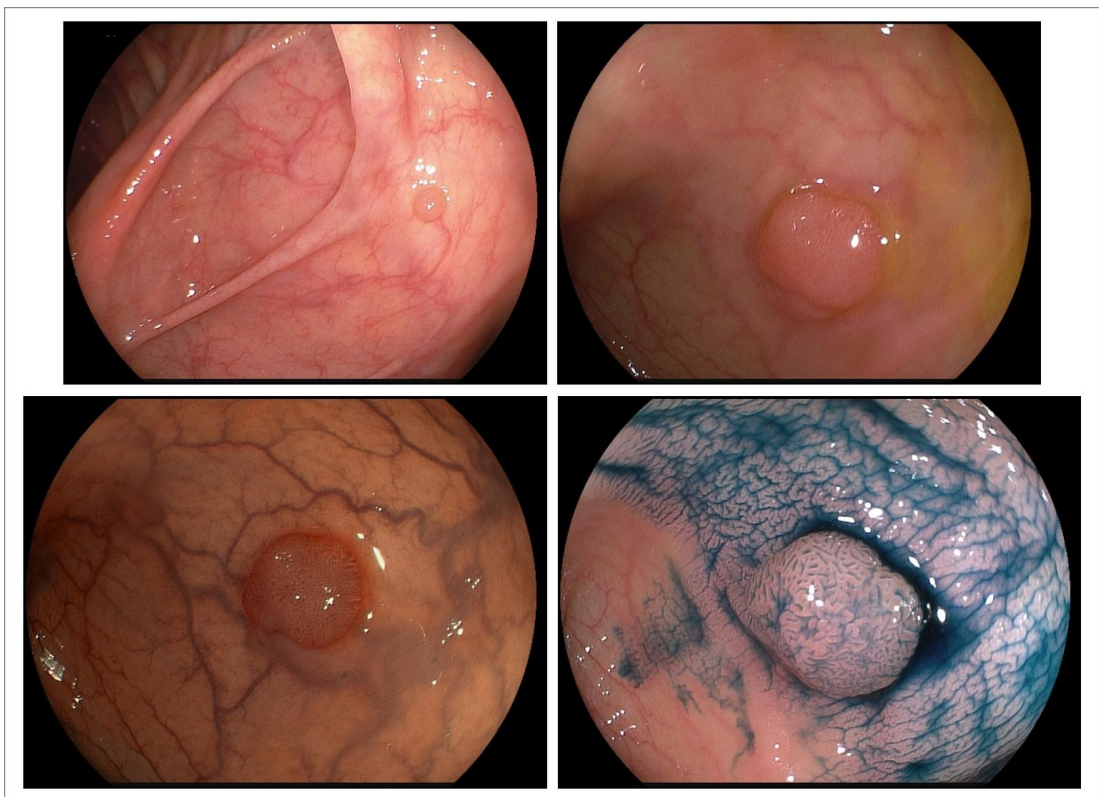


Figura 4 - Lesão elevada tipos Is

1.3 Lesão Deprimida

Nas publicações japonesas e ocidentais, as lesões planas e deprimidas representam 1% a 6% das lesões de cólon. Na série dos Hospitais de Akita e de Yokohama, todos os subtipos de lesões pré-malignas ou malignas deprimidas (0-IIc, 0-IIc+IIa e 0-IIa+IIc) representaram 2,3% de todas as lesões planas e polipoides e 5,5% das planas (Figura 5). Na série de Hiroshima, foram encontradas 2,2% e 10,5%, respectivamente^{72,73}.

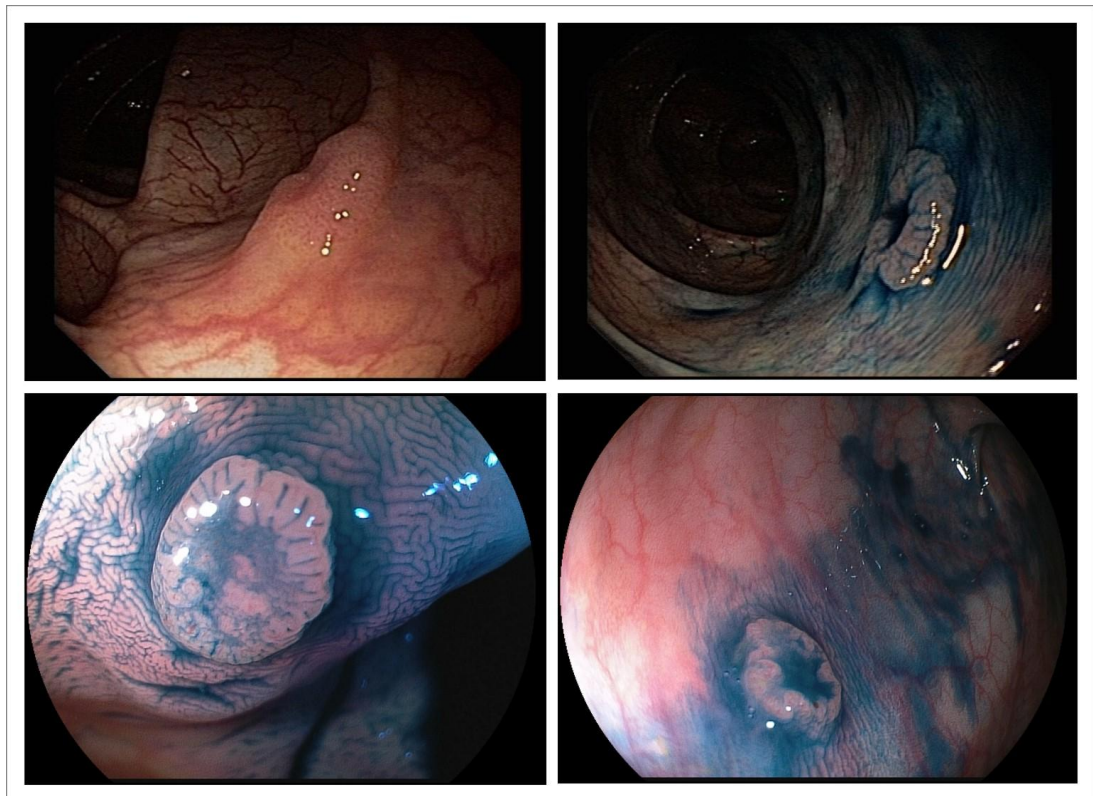


Figura 5 - Lesões tipo IIa + IIc

1.4 Distribuição das Lesões Planas quanto ao Aspecto Adenoma e/ou Serrátil

A lesão definida como serrátil é baseada nos aspectos histológicos, onde a borda é ondulada ou denteada. A arquitetura específica que levou a este termo deve-se ao seu aspecto irregular e alargado na parte superior das criptas, cuja visualização assemelha-se aos dentes de serra apontados para o lúmen da glândula. Este tipo de lesão é relevante notadamente quando localizada no cólon direito e com diâmetro maior que 10 mm⁶¹ (Figura 6).

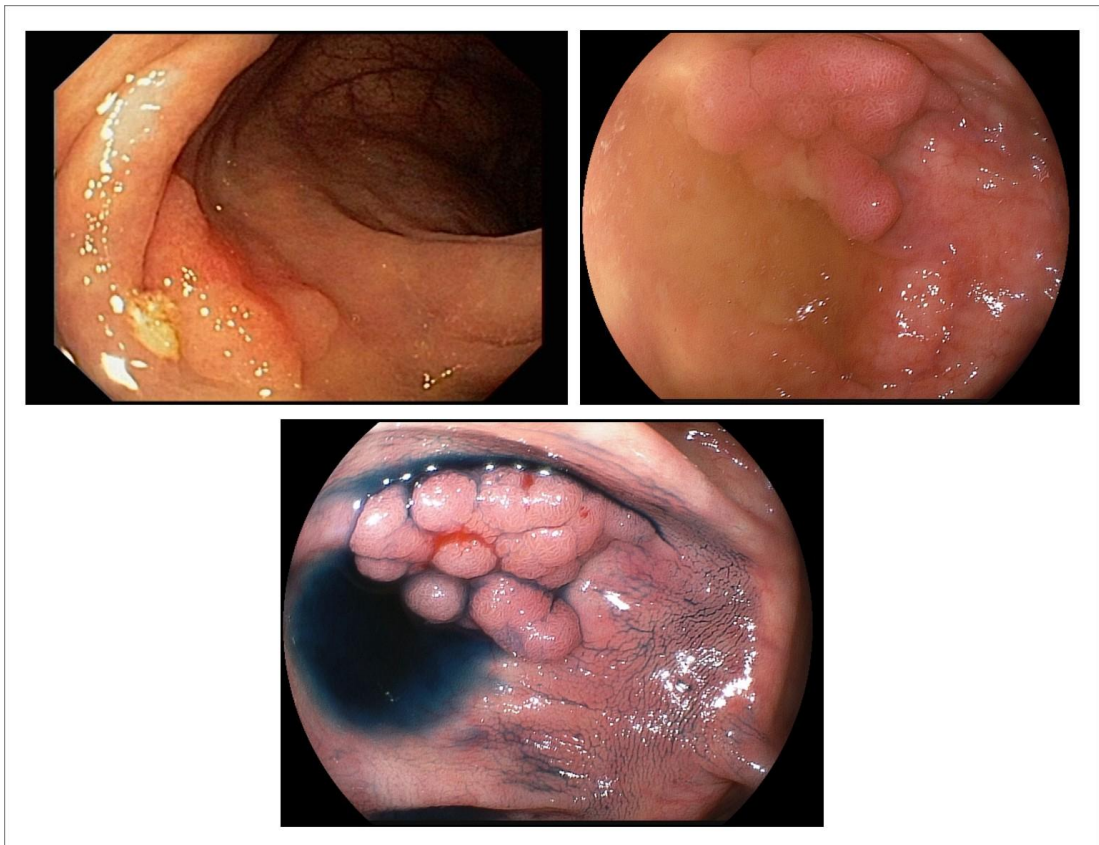


Figura 6 - Lesão serrátil

O adenoma de aspecto serrátil é considerado lesão pré-maligna epitelial, não invade a submucosa e está sempre associado à neoplasia citológica. É um crescimento lateral e irregular do tecido glandular com atipia celular que consiste em duas ou até cinco fileiras de núcleos alargados, com cromatina dispersada e nucléolos proeminentes⁶¹.

Estudo multicêntrico realizado em Minnesota (EUA) indicam que 58% das lesões de aspectos serrátil foram classificadas como adenoma e 37% serrátil (68% hiperplásico e 32% lesão séssil serrátil). Os demais 5% não foram analisados em estudo similar conduzido por Spring *et al.*⁷⁸, para quem a proporção de adenoma e lesão serrátil foi de 60% e 40%, respectivamente.

1.5 Classificação de Viena

Divergências sobre a gênese do CCR têm, com a evolução em todos os campos de pesquisa, genética, molecular e tecnológico, diminuído. Foram fomentadas discussões, sobretudo entre grupos ocidentais e orientais, sobre quando considerar a lesão neoplásica. Até recentemente, para os gastroenterologistas ocidentais, o CCR só existia quando a submucosa estava invadida e consideravam como lesão precursora o adenoma. Contrariamente a estes argumentos, a escola japonesa já definia lesão neoplásica, mesmo restrita à mucosa, com base nas alterações citológicas e acreditava na evolução do câncer sem transformação prévia em adenoma⁶².

Estudo realizado por Schlemper *et al.*⁶² sobre as diferenças entre critérios diagnósticos utilizados por patologistas japoneses e ocidentais apresentou resultados impressionantes. Houve discrepância no diagnóstico

definitivo de carcinoma em 20% dos casos por patologistas ocidentais e em 64% por patologistas japoneses, com concordância final, para câncer, depois de tomada de opinião da maioria dos patologistas ocidentais e japoneses em apenas nove de 20 lesões. As características nucleares e glandulares foram os principais critérios utilizados pelos patologistas japoneses e a invasão da submucosa foi o critério predominante utilizado por patologistas ocidentais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o câncer existe quando já houver invasão da camada muscular da mucosa, no caso do intestino grosso e do reto, uma vez que o risco de metástases é nulo quando não há invasão da mesma, ao contrário do câncer gástrico, onde o risco é de 2% a 4%⁷⁹.

Por haver divergência entre patologistas ocidentais e orientais, buscou-se um consenso, o que originou a classificação de Viena e, posteriormente, sua revisão. As lesões foram classificadas de acordo com as alterações epiteliais, bem como com sua propagação e/ou invasão da submucosa, descritas conforme a classificação de Viena modificada⁸⁰ (Quadro 7).

Quadro 7 - Classificação de Viena modificada para neoplasia epitelial gastrointestinal

CATEGORIA	DIAGNÓSTICO	CLASSIFICAÇÃO ANTERIOR
1	Negativo para neoplasia	- Pólipo hiperplásico ou lesão inflamatória
2	Indefinido para neoplasia	- Lesão não definida
3	Neoplasia intraepitelial de baixo grau	- Adenoma com displasia de baixo grau (leve)
4	Neoplasia intraepitelial de alto grau	- Adenoma com displasia de alto grau - Carcinoma não invasivo (<i>in situ</i>) - Suspeita de carcinoma invasivo - Carcinoma intraepitelial
5	Neoplasia com invasão de submucosa	- CA

1.6 Aspectos Genéticos do Câncer Colorretal

Este tipo de câncer, provavelmente, é o mais estudado geneticamente e são vastos os conhecimentos sobre os genes afetados e as mutações que ocorrem. A partir dos trabalhos de Fearon e Vogelstein⁸¹, em 1990, muito foi elucidado. Estão bem estabelecidas três vias de formação do CA: a Via da Instabilidade Cromossômica (CIN), a Via da Instabilidade de Microsatélites (MIS) e a Via de Fenótipo Metilador (CIMP). A via serrátil, que, para alguns autores, é distinta⁸², se faz através da combinação da via da instabilidade de microsatélites e fenótipo metilador.

a) Via da Instabilidade Cromossômica (CIN)

Foi caracterizada por um padrão de ganho ou perda de cromossomos inteiros (aneuploidia), indicando a presença de defeitos em sistemas responsáveis pela separação apropriada dos cromossomos durante a divisão

celular, identificada pelo fenômeno de perda da heterozigosidade (LOH). Esta perda caracteriza a perda de função de ambos os alelos do gene, o primeiro por mutação e o segundo por deleção. Isto ocorre no gene *Adenomatous Poliposis Coli* (APC), considerado *gatekeeper* por regular a proliferação celular. Uma mutação no braço longo do cromossomo 5 (5q21) faz com que ocorra instabilidade do cromossomo (CIN) com perda de segmentos (LOH), levando a sucessivas mutações de genes supressores (APC) e ativação de oncogenes, como o Kras (12q) DCC (18p) e p 53 (17p)⁸³.

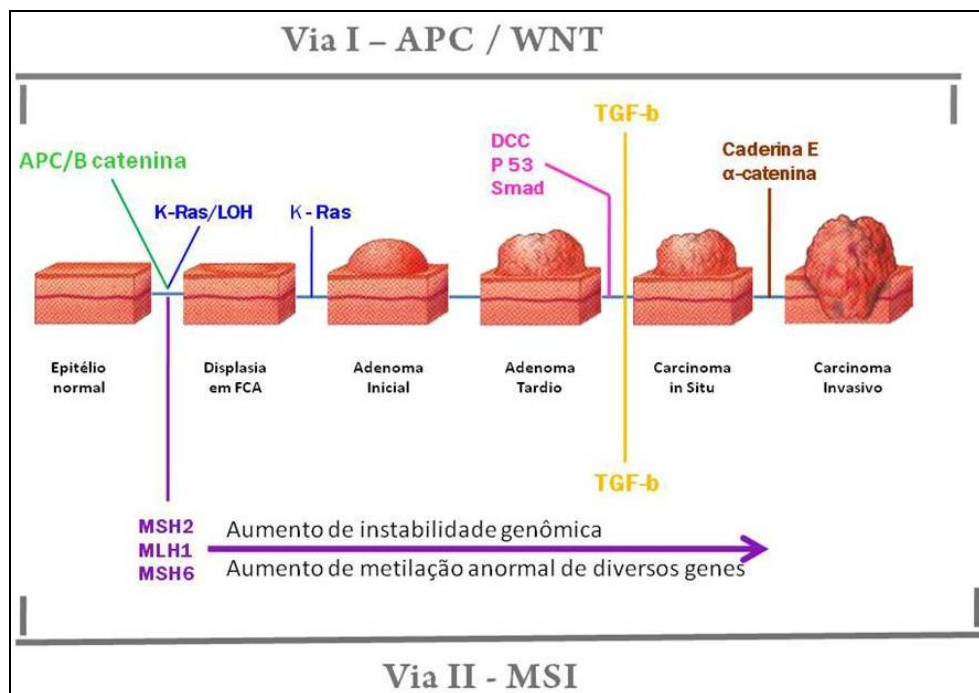


Figura 7 - Modelo da sequência adenoma-câncer

Este modelo detalhado na Figura 7, da sequência adenoma-câncer, foi publicado em 1990 por Fearon e Vogelstein. Grande incentivo para o conhecimento desta via procedeu da observação da frequente ocorrência das lesões polipoides benignas na mucosa do cólon, permitindo, assim, a elaboração de uma clara hipótese da associação do adenoma com o câncer⁸¹.

Em 1962, Morson demonstrou a presença do aspecto invasivo incipiente em pólipos adenomatosos e a elevada incidência de adenomas associados ao CCR⁸⁴.

A sequência de degeneração do adenoma para câncer segue basicamente quatro passos. Inicialmente, uma mutação do gene APC resultante da falta do radical metila na cadeia do DNA faz com que se perca a expressão genética e função reguladora de proliferação epitelial do gene APC e o consequente surgimento do adenoma. Na segunda etapa, há ativação da proteína K-ras e estímulo da proliferação. Na terceira, há adição da mutação da proteína Deleted in Colorectal Cancer (DCC), com perda da aglutinação celular. Com a mutação da proteína p53, tem-se a alteração decisiva na malignização do adenoma. De acordo com Fearon e Vogelstein,⁸¹ enquanto apenas 7% dos adenomas iniciais apresentam mais do que uma das quatro mutações, este percentual sobe para 25% e 49% nos adenomas intermediários e tardios e para 90% no estágio final do câncer, que apresentam pelo menos duas das quatro mutações. Esta via explica 65% a 70% dos casos CCR, os associados à FAP e à maioria dos casos ditos esporádicos⁸⁵.

No modelo inicial, sete mutações eram necessárias. Recentes sequenciamentos têm calculado cerca de 80 mutações genéticas, mas grupos de até 15 já são considerados como direcionamentos verdadeiros da tumorigênese⁸⁵.

O trato gastrointestinal consiste de 10^7 criptas, cada uma contendo um pequeno número de células-tronco, as quais estão protegidas na base das criptas, no nicho das células-tronco, onde se dividem lentamente e de

forma assimétrica, gerando uma população de células ampliadas e em transição que migram para o topo da célula. Transformam-se em enterócitos, células caliciformes, enteroendócrinas e células de Paneth. Seguramente, a mutação inicial ocorre na célula-tronco, gerando o gene mutado APC. O nicho é colonizado, resultando em uma conversão monoclonal da cripta. Quando o segundo alelo APC é perdido, as divisões sucessivas ocorrem e, conseqüentemente, se tem o adenoma monocriptal. A deleção do APC na célula-tronco com a formação do microadenoma pode levar oito dias. O adenoma, que pode ser viloso, forma-se em até 14 dias. Entretanto, quando o APC é detectado na população de células em trânsito, o crescimento do microadenoma pode ser paralisado e, assim, em 30 dias raramente se observam adenomas maiores⁸⁶.

A polipose familiar adenomatosa doença autossômica dominante, responde por cerca de 1% dos casos de CCR e foi descrita inicialmente em 1821 por Menzelio. Nela, os pólipos predominam no cólon esquerdo e reto, são numerosos, incontáveis e 100% têm degeneração neoplásica. A doença manifesta-se geralmente na puberdade em diferentes estágios de evolução e graus de degeneração. Aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem pólipos após os 10 anos e 90% deles aparecem até os 30 anos⁸⁷.

As síndromes de Gardner e de Turcot são relacionadas à FAP. Na primeira, além dos pólipos adenomatosos e CCR, encontram-se tumores desmoides, periampular, duodenal e gástrico e na de Turcot, ocorrem tumores cerebrais⁸⁸.

Muitos pacientes sem mutações germinativas no gene APC exibem fenótipos similares, mas atenuados. Nesta situação, o defeito se faz nos genes Human MutY Homologue (MYH), com consequente inativação do sistema Base Excision Repair (BER), localizada no cromossomo 1. O número de pólipos é menor, o câncer aparece principalmente à direita do cólon e a doença manifesta-se em torno da quarta década. Estes aspectos são similares ao Câncer Hereditário Não Polipoide (HNPCC), que se segue à via da instabilidade de microssatélites, descrita a seguir⁸⁹.

b) Via da Instabilidade de Microssatélites (MSI)

A molécula de DNA é formada por 25% a 40% por sequências repetitivas de nucleotídeos, subdivididas em repetições dispersas denominadas satélites. Este nome deve-se ao aspecto da espectrometria óptica, de uma banda similar a um satélite junto à banda principal. São considerados microssatélites quando, no máximo, seis nucleotídeos estão repetidos⁹⁰.

Quando há alterações no número de unidades repetidas, ocorre a instabilidade de microssatélites, que se manifesta por meio de aumento ou diminuição no comprimento da fita de DNA, fruto da inserção ou deleção, respectivamente das sequências de microssatélites nos cromossomos⁹¹. A integridade do DNA durante essa etapa da divisão celular é essencial para o funcionamento celular. Por isto, a célula dispõe de proteínas especializadas em prevenir a perpetuação destas mutações. Este sistema de reparo é conhecido como Mismatch Repair (MMR). Os MMRs, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hMLH3, PMS1 e PMS2 são genes responsáveis pela identificação e remoção de erros moleculares, mantendo a fidelidade do genoma. Os CCRs, que se

fazem por esta via, podem ser classificados de acordo com a frequência de instabilidade em alta (MSI H), baixa (MSI L) ou ausente (MSS)^{92,93}.

Nesta via enquadram-se cerca de 20% dos casos esporádicos de CCR, os casos de HNPCC; as lesões preferencialmente acontecem no cólon direito, têm mutação da proteína Kras e dificilmente da BRAF, além de melhor prognóstico e resposta à quimioterapia, se comparadas aos tumores que se fazem pela CIN⁸⁵.

O câncer do cólon e reto hereditário não polipoide, também conhecido como síndrome de Lynch, foi inicialmente descrito por Aldred Warthin em 1913⁸. Nesta publicação, ele apresenta a história da família de sua costureira, onde todos morreram de câncer ou gástrico, CCR, mamário e/ou uterino. O tema caiu em esquecimento até que Henry T Lynch, oncologista de Nebraska, publicou seus achados sobre duas famílias com as mesmas características. Teoricamente, o nome HNPCC é incorreto, pois predispõe ao câncer de pelos menos outros sete órgãos (endométrio, estômago, ovários, intestino delgado, fígado, ureter e cérebro), além do CCR.

O CCR da síndrome de Lynch é diagnosticado em torno dos 45 anos. Em 70% dos casos, os tumores estão à direita do ângulo esplênico e em 30% a 50% deles é possível ocorrer lesão metacrônica após 10 a 15 anos da cirurgia. As lesões podem ser polipoides, não muito extensas e, para alguns autores, acometem mais o cólon direito, adenomas planos. Outro aspecto peculiar é o intervalo da transformação maligna das lesões, que pode ser até de apenas dois anos; quando na sequência tradicional adenoma-carcinoma, o intervalo escrito é de 8 a 10 anos⁹⁴.

Os pacientes enquadrados nesta síndrome merecem cuidados especiais de rastreamento. Para tal, foram criados critérios, que sofreram modificações ao longo dos anos. Estas modificações basearam-se na correlação com câncer em outros órgãos, como: mama, útero, urotélio e intestino delgado. Estes critérios e as modificações estão expostos a seguir^{8,95,96}.

Quadro 8 - Critérios de Amsterdã I

CRITÉRIOS DE AMSTERDÃ I	
1	Pelo menos três parentes de primeiro grau com câncer colorretal.
2	Um dos indivíduos deve ser parente em primeiro grau dos outros dois.
3	Duas gerações sucessivas afetadas.
4	Pelo menos um caso de câncer colorretal deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos.

Quadro 9 - Critérios de Amsterdã II

CRITÉRIOS DE AMSTERDÃ II	
1	Pelo menos três parentes com um tipo de câncer associado ao HNPCC - colorretal, endométrio, urotélio ou intestino delgado.
2	Um dos indivíduos deve ser parente de primeiro grau dos outros dois.
3	Duas gerações sucessivas afetadas.
4	Um dos casos de câncer diagnosticado antes dos 50 anos.

Quadro 10 - Critérios de Bethesda

CRITÉRIOS DE BETHESDA	
1	Indivíduos com câncer na família que preenchem os critérios de Amsterdã.
2	Indivíduos com dois tumores relacionados ao HNPCC, incluindo câncer, sincrônico ou metacrônico, de cólon e reto ou câncer extracólico associado: endométrio, ovário, estômago, hepatobiliar, intestino delgado, ou carcinoma transicional, da pelve renal ou ureter.
3	Indivíduos com câncer colorretal e um familiar de primeiro grau também com câncer colorretal e/ou câncer relacionado ao HNPCC, ou, ainda, um adenoma colorretal, no qual um dos tumores foi diagnosticado antes dos 45 anos e o adenoma antes dos 40.
4	Indivíduos com câncer colorretal ou de endométrio diagnosticado antes dos 45 anos.
5	Indivíduos com câncer colorretal anterior à flexura esplênica ou com padrão histológico indiferenciado diagnosticado antes dos 45 anos.
6	Indivíduos com câncer em anel de sinete diagnosticado antes dos 45 anos.
7	Indivíduos com adenomas diagnosticados antes dos 40 anos.

Quadro 11 - Critérios de Bethesda revisados

CRITÉRIOS DE BETHESDA REVISADOS	
1	Indivíduos com câncer colorretal com diagnóstico antes dos 50 anos.
2	Câncer colorretal sincrônico, metacrônico ou outro tumor associado ao HNPCC, não importando a idade do diagnóstico.
3	Câncer colorretal, MSI-H ou com histologia sugestiva diagnosticada antes dos 60 anos.
4	Câncer colorretal diagnosticado em um ou mais familiares de primeiro grau de uma pessoa com tumor relacionado ao HNPCC, sendo uma destas neoplasias diagnosticadas antes dos 50 anos.
5	Câncer colorretal diagnosticado em dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau de uma pessoa com tumor relacionado ao HNPCC, não importando a idade.

Muitos casos de CCR esporádicos com MSI ocorrem em idosos, têm mutações BRAF e cerca da metade dos casos tem associação CIMP, com baixos índices de mortalidade. A mutação BRAF, convém registrar, tem baixa mortalidade. O HNPCC pode se desenvolver de forma diferente pela inativação epigenética de genes promotores de metilação, que se refletem pelo silenciamento de um gene promotor e de correção normalmente ativa⁸.

c) Fenótipo Metilador das Ilhas de CpG (CIMP)

A maioria dos genes em uma célula encontra-se em silêncio, sem função. Aqueles portadores de função essencial para a sobrevivência são sempre funcionantes. O silenciamento de um gene obtido sem nenhuma modificação da sua estrutura física, como uma mutação, ocorre, frequentemente, por meio da adição de radicais metil na região ativadora do gene, chamada promotora. Esta metilação desordenada está envolvida na gênese do CCR. Ilhas de CpG são regiões ricas em citosina e guanina (geralmente acima dos 50% dos nucleotídeos da região) e se localizam na região promotora do gene. Entre os alvos mais comuns de metilação estão os genes que regulam o ciclo celular, como o p16, os de reparo, como o

hMLH1 e O-MGMT, os modulares da apoptose, como o p 14, e o multifuncional APC⁸².

Esta via para o gênese do CCR se dá em cerca de 20% dos casos esporádicos e no CCR decorrente de lesão serrátil. O grau de metilação também é definido em alto, baixo ou ausente. Tumores com metilação das Ilhas de CpG e inativação dos genes de reparo do DNA (MMR) são correlacionados com mutações da BRAF-kinase (oncogene citoplasmático serina/treonina quinase) localizada no braço longo do cromossomo 7 (7q34)⁹⁷.

Como a definição das três vias de instabilidade genética não é exclusiva, o CCR pode apresentar características de todas. Até 25% do CCR com MSI pode apresentar CNI. A lesão com CIMP pode corresponder pela maioria dos casos MSI+/CIN-. Acima de 33% dos CCR CIMP+ podem exibir CIN. De forma recíproca, 12% de CIN+ podem exibir altos níveis de MSI. A significância e implicância deste cruzamento ainda não estão bem definidas, porém já recebeu classificações, como a descrita por Jass⁹⁸.

- a) Pólipo serrilhado - 12% definidos como MIS-H esporádica, onde se tem CIMP-H, metilação de MLH1, mutação de BRAF e MSI-H.
- b) Lesão serrilhada - 8% com CIMP-H, metilação parcial de MLH1, mutação de BRAF e MSS OU MSI-L.
- c) Adenoma ou pólipo serrilhado - 20% com CIMP-L, mutação de K-ras, metilação de MGMT, MSS ou MSI-L.
- d) Adenomas 57% com MSS e podem ser esporádicos ou associados à FAP e, mais recentemente, à polipose MUTYH.

- e) Adenomas 3% com CIMP neg, mutação de BRAF, MSS-H associada ao HNPCC⁹⁸.

As mutações de alta penetrância da FAP, do HNPCC, da síndrome da polipose hamartomatosa, da síndrome de Gardner e de Turcot associadas ao CRC têm forte componente hereditário, com pouca influência dos fatores ambientais. Entretanto, existem outras mutações de baixa penetrância, onde o CCR resulta da interação de fatores genéticos e ambientais. Fundamentar a diferenciação do CCR de esporádico e hereditário, fundamentada nos fatores genéticos ou ambientais é muito nebuloso. O CCR deve ser entendido como uma contínua associação e interação destes fatores^{99,100}, como constatado na Figura 8.

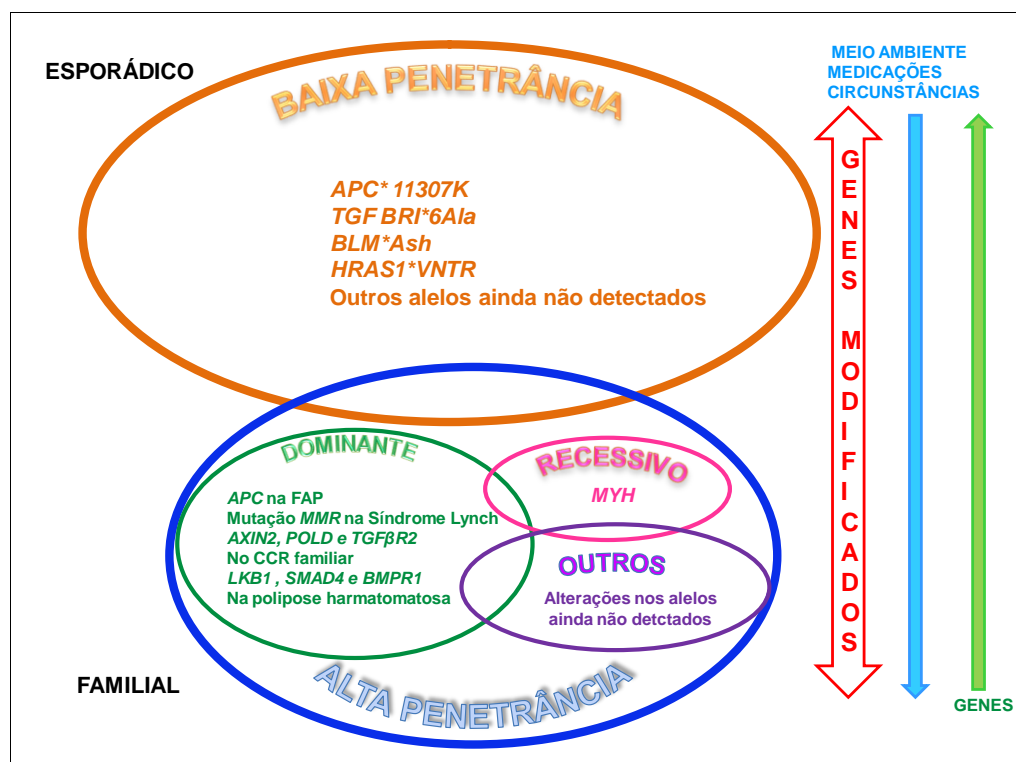


Figura 8 -Interação genética ambiental no CCR

1.6.1 Mutações em células epiteliais do câncer em lesão elevada

Na mucosa colorretal normal, as células-tronco estão na base das criptas.

Fearon e Vogelstein⁸¹ descreveram a progressão dos eventos iniciais das células neoplásicas na direção descendente *top down direction*, e a despeito de algumas divergências, é a teoria mais aceita. Nesta linha de pesquisa, nas fases iniciais do adenoma, foram comparadas as características moleculares das células neoplásicas na superfície com células normais da base das criptas. As células da superfície, muitas vezes, apresentam alterações não visíveis na base. As alterações genéticas surgem na superfície das criptas, progridem para a base e se espalham lateralmente nas criptas adjacentes. A fusão das criptas alteradas termina em uma fusão microscópica.

Hirata *et al.*¹⁰¹ analisaram alterações de APC, Kras e TP53 em 96 casos de CCR e encontraram diversas variáveis na prevalência de associações nos cromossomos alterados. A combinação APC e Kras ocorreu em 21,9%. Kras e TP53 e de APC e TP53 combinados foram 12,5% e 10,4%, respectivamente. APC, Kras e TP53 eram menos frequentes (6,3%). Estas variáveis sugerem uma interação entre fatores ambientais e genéticos.

Estudos recentes relatam que instabilidades genéticas do estroma também podem influenciar no progresso de CCR. Nas células epiteliais, a MIS é mais frequente nas lesões pouco diferenciadas. No estroma, de forma contrária, está presente em 54% nas lesões bem diferenciadas e em 10% das pouco diferenciadas^{102,103}.

1.6.2 Fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento das lesões não polipoides

Os eventos moleculares que ocorrem nas lesões não polipoides são analisados em três circunstâncias: adenoma plano, lesões de crescimento lateral (LST) e carcinoma plano, também conhecido como “CA de novo”.

1.6.3 Adenoma plano

Muto *et al.*¹⁰⁴ descreveram o adenoma plano em 1985. Foram documentadas 33 lesões menores que 10 mm em diâmetro, sésseis e discretamente elevadas. A histologia indicou adenomas tubulares, com espessura de até o dobro da mucosa adjacente e displasia acentuada em 42%. Estas lesões merecem consideração e atenção especiais, pois são de difícil visualização, sendo planas, pequenas e com risco elevado de degeneração, independente do tamanho.

Estudo realizado no Canadá com 29 adenomas planos encontraram displasia de alto grau em 41% dos casos⁶⁹. Outro estudo prospectivo realizado no Japão com 31 adenomas planos relatou displasia acentuada em 13 adenomas (41,9%)¹⁰⁵.

Lanspa *et al.*⁶⁷ nos EUA, em estudo epidemiológico sobre o adenoma plano, mencionaram 48% de adenomas nas lesões planas, com prevalência de 12% da população com idade média de 61 anos. Nesta população, diferente dos trabalhos japoneses, foi baixo o índice de displasia acentuada.

Estudo realizado com 109 adenomas planos na Suécia descreveu a prevalência de 12% de displasia de alto grau nessas lesões. Adenomas planos com depressão central apresentam 43% de displasia de alto grau,

sugerindo ser a depressão o principal marcador endoscópico para displasia de alto grau¹⁰⁶. Muto *et al.*¹⁰⁴, em 236 pacientes com adenomas planos, registraram a presença de displasia de alto grau em 11,8% dos casos e indicaram que a depressão central nessas lesões estaria relacionada mais comumente à displasia de alto grau 10.

Muitas das elevações planas diminutas, na verdade, são lesões não neoplásicas. O diagnóstico de adenoma plano só deve ser feito por meio de estudo histopatológico. As elevações planas não neoplásicas têm baixo grau de displasia, o que explicaria os diversos estudos com taxas baixas de displasia. As lesões planas com diâmetro maior ou igual a 6 mm apresentam proporções mais altas de adenomas, ao contrário de lesões com diâmetro menor do que 5 mm, que seriam, em sua maioria, lesões não neoplásicas, com baixo grau de displasia¹⁰⁷.

Com relação à prevalência dessas lesões, Rubio *et al.*¹⁰⁸, em 1995, realizaram pesquisa para comparar a prevalência de adenomas planos com displasia de alto grau na população japonesa em relação à população sueca. Eles estudaram 237 adenomas planos detectados em 109 pacientes provenientes do Karolinska Hospital (Suécia), 137 oriundos da Tokyo Medical and Dental University e 41 do Câncer Institute (Japão), todos analisados por apenas um patologista com treinamento em patologia no Ocidente e na Ásia. Os autores encontraram a frequência de 14,7%, 56,9% e 56,1%, respectivamente. Estes dados possibilitam afirmar que a proporção de lesões com displasia de alto grau e com adenocarcinoma é maior no Japão do que na Suécia. O motivo para esta diferença é desconhecido. Por

outro lado, Rembacken *et al.*⁷⁶, fizeram um estudo prospectivo em Leeds (colonoscopista europeu treinado no Japão), na Inglaterra, o qual resultou no achado de 36% de adenomas planos em 321 adenomas encontrados em mil colonoscopias, e destes, 10% (31 adenomas) com displasia de alto grau.

Com relação aos aspectos genéticos, a incidência de mutação do proto oncogene Kras é de 23% nos adenomas planos, 67% nos adenomas polipoides e de 76% nos cânceres. Não existe diferença significativa com relação às taxas de mutação do gene supressor tumoral p53⁶¹. Yamagata *et al.* comprovaram dados semelhantes¹⁰⁹. Umetani¹¹⁰ relata frequência de 0% e 31% e Morita *et al.*¹¹¹, de 8,6% e 25%, sendo este trabalho restrito a lesões menores que 5 mm de diâmetro.

As frequências de mutações do APC são também estimadas em lesões deprimidas, sendo de 7% em adenomas deprimidos não polipoide e de 43% nas lesões polipoides¹⁰⁹. A sequência adenoma-carcinoma do adenoma plano e polipoide pode ser diferente com mudanças genéticas heterogêneas¹⁰⁷.

1.6.4 CA de novo

Os endoscopistas japoneses definiram o carcinoma plano, menor que 10 mm, sem tecido adenomatoso residual como CA “de novo”. Nesta situação, a sequência de adenoma-câncer não é respeitada. As mutações de Kras e APC são menos frequentes, comparadas às mutações finais do gene P53¹⁰⁴. Pacientes portadores de retocolite ulcerativa por mais de 10 anos de evolução podem ter lesões planas com displasia e câncer sem a tradicional transformação adenomatosa prévia¹¹².

Estudo sobre a carcinogênese colorretal experimental com 1,2 Dimethylhydrazine em ratos, realizado por Maskens¹¹³, aponta que, em 238 adenocarcinomas diagnosticados, nenhuma sequência adenoma-carcinoma pode ser demonstrada.

O fato de muitos CCRs serem deprimidos e não apresentarem morfologia polipoide e apenas 27% dos adenocarcinomas possuírem tecido adenomatoso contíguo levou vários patologistas e endoscopistas japoneses a postularem a via “de novo” como principal na carcinogênese colorretal. Reforça esta teoria o fato das lesões planas e deprimidas exibirem as maiores taxas de invasão da submucosa, chegando a 50% com o diâmetro variando entre 6 e 10 mm¹¹⁴.

Na opinião de Watanabe *et al.*¹⁰⁷, o carcinoma que se origina em um adenoma plano pode ser postulado como carcinoma que se desenvolveu de novo, porque são mínimas as chances de haver algum tecido adenomatoso coexistente em uma lesão plana e diminuta. Até que uma alteração genética específica para o carcinoma “de novo” seja detectada, esta via da carcinogênese seria apenas uma entidade imaginária.

Uma explicação possível para o câncer “de novo” é a velocidade das alterações genéticas, sem a possibilidade de as mudanças morfológicas ocorrerem, como na sequência adenoma-carcinoma¹⁰⁴. Os autores que discordam desta via baseiam-se na hipótese de que o adenoma seria uma coleção de criptas displásicas e a sequência displasia-carcinoma talvez forneça a melhor definição do processo de carcinogênese. As mudanças moleculares e suas sequelas histológicas podem formar uma lesão polipoide

ou plana, grande ou pequena, de progressão rápida ou lenta. Para estes, o termo “de novo” é apenas uma discordância semântica¹¹⁵.

Contudo, vários estudos fundamentados na análise de peças cirúrgicas sugerem que 20% a 90% (com médio de 40%) dos CCRs se desenvolvem como “de novo”. Adenoma residual nestas lesões planas não foi visualizado, como nos trabalhos de Shimoda *et al.*¹¹⁶. Kuramoto e Oohara¹¹⁷ depreenderam a inexistência de adenoma em 89,7% dos CCRs planos. Na Europa, Eide¹¹⁸ encontrou adenoma residual em 53% das lesões de caráter polipoide e somente em 12%, lesões planas. Ao aplicarem um estudo de coorte em pacientes divididos em três grupos, colonoscopia normal, com pólipos e CCR, Chen *et al.*¹¹⁹ sugerem que, no mínimo, 30% das lesões acontecem pela via “de novo”.

1.7 Lesão de Aspecto Serrilhado

O termo “serrátil” refere-se ao aspecto histológico de vários pólipos, onde as bordas são onduladas, a parte superior da cripta irregular e alargada, similar a uma serra com os dentes, apontando para o centro do lúmen; abrangem uma gama de lesões neoplásicas e não neoplásicas. A maioria das lesões de caráter neoplásico exhibe alta instabilidade de (MIS-(H)).

Em 80% destes casos, observa-se mutação do gene BRAF-kinase no cromossomo 7, com inativação por metilação dos genes do grupo MMR e entre eles o MLH1. Nos outros 20%, o evento inicial é a mutação do gene Kras, que depois também assume o fenótipo de metilação dos genes MMR⁶¹. Autores como Spring demonstraram que estas alterações são raras em

adenomas (0,4%), frequente na lesão hiperplásica microvesicular (precursora da lesão serrátil) (70%), na lesão serrátil (78%) e no adenoma serrátil (66%)⁶⁸.

As lesões serráteis têm apresentação plana e quando possuem diâmetro maior que 10 mm, recebem a denominação de lesões de crescimento lateral (LST); podem apresentar formações nodulares em sua superfície ou serem lisas. Mukawa e Hiraoka¹²⁰ documentaram haver baixa prevalência da mutação Kras nos casos não granulares comparados aos granulares.

As lesões hiperplásicas do reto ainda são vistas como inofensivas e diferentes das localizadas no cólon direito, especialmente por sua associação com as lesões de aspecto serrátil. Bem documentada está a associação da síndrome do pólipo hiperplásico (mais de 30 pólipos hiperplásicos acima do sigmoide ou mais de cinco lesões hiperplásicas maiores que 10 mm) com o CCR¹²¹.

Vários estudos indicam a recessão dos pólipos hiperplásicos localizados à direita quando estes têm 10 mm ou mais. Em um estudo mais recente da ressecção endoscópica de pólipo serrátil com focos de malignidade, todos à direita e com dimensões média de 8,3 mm, a área de malignidade tinha cerca de 2,8 mm e o câncer emergia diretamente da base da cripta e se estendia para a submucosa, sem crescimento lateral. Estas lesões são normalmente planas, pálidas, recobertas por muco, mais difíceis de visualização^{120,122}. Devem ser o início do CCR em cerca de 20% a 30%, de acordo com os trabalhos publicados por Noffsinger *et al.*¹²³. São lesões que se fazem mais do lado direito, inclusive em idosos, planas e mais difíceis de serem vistas à endoscopia. Crescem mais rapidamente e se

transformam em CA de forma mais rápida que os adenomas. Isto indica cuidado no exame e também leva a considerar este tipo de lesão como alvo nos programas de rastreamento¹²⁴.

A preocupação crescente com estas lesões pode ser traduzida pela evolução dos dados referentes à mesma, pois Goldstein *et al.*¹²⁵, em 2006, Song *et al.*¹²⁶ e Makinen *et al.*¹²¹, em 2007, diziam que: o potencial maligno do adenoma serrátil é menor quando comparado ao adenoma tradicional, que cerca de 7,5% de todos os CCRs tinham origem na lesão serrátil e que esta proporção subia para 17,5% para o CCR proximal. Porém, não existe consenso sobre o seguimento que deve ser dado aos pacientes submetidos à ressecção de lesões serrateis e tem sido proposto que elas sejam tratadas como adenomas.

1.8 Criptas Aberrantes

Os focos de criptas aberrantes (ACF) são definidos como o evento inicial no desenvolvimento de lesões neoplásicas ou de lesão de aspecto serrilhado na mucosa do cólon e do reto. Estes focos podem ser classificados em três categorias: ACF com morfologia não serrátil, ACF com morfologia serrátil, onde estão presentes as mutações do gene BRAF, e ACF neoplásicas, que podem ser consideradas microadenomas e com mutações do Kras.

Adler *et al.*¹²⁷ já confirmaram a presença maior de ACF em pacientes portadores de adenomas e câncer. Trabalhos japoneses como o de Takayama *et al.*¹²⁸, nesta linha, também têm resultados semelhantes. Há outros também, como o de Kubitsu *et al.*¹²², que provam haver maior

incidência de focos de criptas aberrantes em pacientes com retocolite ulcerativa e neoplasia associada. O trabalho de Hurlstone *et al.*¹²⁹ provam a presença crescente de ACF quando analisados os exames de colonoscopia normais, com pólipos e câncer.

Nos casos de câncer de caráter hereditário, Nucci *et al.*¹³⁰ demonstraram que a maioria dos ACFs tem morfologia neoplásica, enquanto os pacientes com cânceres considerados esporádicos têm aspecto hiperplásico.

A importância da análise dos ACFs é tal que estudos como os de Stevens *et al.*¹³¹ estabeleceram uma relação entre o número de ACF e o risco familiar para câncer e concluíram que ele é menor em pacientes sem histórico familiar (n = 4) comparados com aqueles que o tem (n = 9) ou com histórico pessoal de câncer (n = 7,5).

Os ACFs são considerados o primeiro estágio e precursor monocriptal das lesões neoplásicas de cólon e estão sendo postulados como marcadores do fator de risco para câncer colorretal^{122,130,132}.

1.9 Topografia das Lesões Superficiais do Cólon

A distinção entre proximal e distal no cólon tem como base a flexura esplênica. Assim, lesões do ceco, ascendente e transversal são chamadas de proximais, e as do descendente, sigmoide e reto de distais. A terminologia, direito e esquerdo, segue a mesma orientação. A distinção recai em diferenças anatômicas, biológicas e metabólicas. O lado direito é perfundido pela mesentérica superior e o esquerdo pela mesentérica inferior. Os grupos sanguíneos A e B são expressos somente pelas células do cólon

direito. A fermentação intraluminal, o impacto do metabolismo da bile, a produção de ácidos graxos de cadeia curta e as enzimas bacterianas ligadas na geração de metabólitos mutagênicos são confinados ao cólon proximal. Fatores ambientais, dietas pobres em fibras, vegetais, frutas, consumo exagerado de carne vermelha, de gorduras e cigarro podem, portanto, ter impacto distinto na incidência de tumores dos cólons direito e esquerdo¹³³.

1.10 História da Colonoscopia

O primeiro exame do reto foi descrito em 1865, por Desormeaux por meio de aparelho então utilizado para exame da bexiga¹³⁴.

Em 1881, Van Buren, com aparelho de uso ginecológico, fez exames mais detalhados, pois conseguiu, com adaptador específico, visualizar e distender o reto¹³⁴.

Em 1895, Kelly desenvolveu um sigmoidoscópio de 35 cm¹³⁴ e em 1899, Pennigton o modificou, ocluindo o lado externo com lentes, o que possibilitou distender o cólon¹³⁴.

Em 1906, Mummery publicou a adaptação de uma lâmpada externa, o que proporcionou sensível melhora no potencial de visualização¹³⁴.

Em 1957, publicação de Matsunaga sobre a possibilidade do uso da gastrocâmara abre caminho para a utilização dos aparelhos flexíveis também para o estudo do cólon¹³⁴.

Em 1969, Willian Wolf e Hiromi Shinya descreveram a utilização dos aparelhos flexíveis para estudo de todo o cólon e remoção de pólipos¹³⁴.

Em 1983, a WelchAllyn introduz os aparelhos com Charge Couple Device (CCD)¹³⁴. Esta modificação mudou a colonoscopia e o desenvolvimento foi e ainda é intenso, com definições e ampliações da imagem comparáveis à análise histológica das lesões.

1.11 Recursos Tecnológicos

O avanço tecnológico no ganho e na resolução da imagem endoscópica determinou melhoria no achado de anormalidades da mucosa durante o exame endoscópico. Com isto, aumentou o desafio para o colonoscopista na diferenciação endoscópica de condições inflamatórias, hiperplásicas e neoplásicas.

O exame impõe ao examinador o achado das lesões e a tentativa de caracterizar sua origem. Os fibroscópicos, onde a imagem é transmitida por fibras ópticas, estão sendo gradualmente substituídos por aparelhos de videoendoscopia, onde a imagem não sofre com fibras danificadas nem exige o contato do olho do examinador com o aparelho, já que é reproduzida nos monitores. A melhoria na qualidade de imagem, filtros e programas específicos permitem o estudo detalhado da mucosa, do tecido glandular das lesões, do padrão vascular e até a observação da célula e das suas estruturas. São exemplos os aparelhos com *Narrow Band Imaging* (NBI), *Spectral Estimation Technology* (FICE), autofluorescência e endocistoscopia¹¹².

1.11.1 Magnificação de imagem

Os aparelhos de resolução convencional possuem CCD de até 200 mil *pixels*. Os de alta resolução podem alcançar até um milhão de *pixels*, cujo número determina a qualidade da imagem¹³⁵.

Existem dois sistemas de magnificação bem conhecidos, como o da empresa Fujinon, que possibilita ampliar a imagem em até 100 vezes, e o da Olympus, que faculta uma ampliação de 150 vezes. Diferente do *zoom* eletrônico – que ao retirar parte da imagem focada leva à perda de *pixels* –, o *zoom* destes aparelhos não altera o número dos mesmos.

Tada *et al.*¹³⁵ expuseram este método em 1978 e conseguiram magnificar as lesões em 10 vezes. A magnificação proporcionou a descrição do aspecto glandular das lesões e do próprio relevo mucoso. Os orifícios das glândulas de Lieberkuhn com diâmetro de 40 a 50 micra magnificados são definidos como *pits*.

Em 1993, Kudo *et al.*¹³⁶, através da estereomicroscopia, ampliaram os tecidos em até 64 vezes, permitindo maior grau de acurácia na diferenciação das lesões do cólon. A magnificação possibilitou diferenciar lesões neoplásicas de não neoplásicas, diferenciar o adenoma em seus vários aspectos, delinear infiltração, focos de criptas aberrantes e de degeneração nas doenças inflamatórias; esta diferenciação se faz mediante a classificação, criada por Kudo, do aspecto das criptas. O aspecto normal é definido como tipo I, o estrelar como II, visto nas lesões hiperplásicas, e o III é subdividido em L, com cripta alongada, tubular e grande, vista nos adenomas de aspecto polipoide. O tipo III S, com as criptas de aspecto tubular e pequenas, está

mais presente nas lesões deprimidas, o IV, de aspecto cerebroide, é visto nas lesões vilosas, de crescimento lateral e nos pólipos maiores, e o V é associado ao câncer e, frequentemente, à infiltração da submucosa. Este tipo se subdivide em VI irregular e VN, neutro, amorfo. O índice de concordância, como a anatomia patológica, pode chegar a 97%, de acordo com Kato *et al.*¹³⁷.

1.11.2 Narrow Band Imaging

Esta técnica foi desenvolvida por Gono *et al.*¹³⁸ e comprovou sua utilidade na visualização do padrão capilar das lesões neoplásicas do cólon. Ela consiste em técnica não invasiva, onde a luz refletida é filtrada e transformada em curtos feixes de ondas, mormente na faixa onde se faz a maior absorção de luz pela hemoglobina, conseqüentemente com melhor visualização da rede vascular. Filtros especiais estreitam os feixes vermelhos, verde e azul e aumentam a intensidade do feixe azul. A luz azul realça os vasos da mucosa e verde da submucosa.

Machida *et al.*¹³⁹, ao compararem esta técnica com cromoendoscopia convencional relativa à capacidade de diferenciar entre lesões neoplásicas e não neoplásicas, demonstraram em 34 lesões sensibilidade de 100% e especificidade de 75%. Os resultados foram similares, mas superiores ao método convencional (sensibilidade 83% e especificidade 44%). A técnica de NBI avalia melhor a rede vascular e a cromoscopia, facilidade à identificação dos *pits*. Avanços tecnológicos posteriores que aperfeiçoaram esta tecnologia aliada à imagem de alta definição trouxeram resultados clínicos ainda superiores.

Gross *et al.*¹⁴⁰ comparando a referida técnica com a colonoscopia convencional na detecção de adenomas concluíram menor índice na perda de lesões. East *et al.*¹⁴¹ comprovaram que em pacientes com HNPCC um segundo exame com NBI dobrava a detecção de adenomas.

Sano *et al.*¹⁴², deduziram com a técnica de NBI a presença ou ausência de rede vascular nas lesões de cólon e obtiveram acurácia geral de 95,3%, sensibilidade de 96,4% e especificidade de 92,3% no diagnóstico de lesões neoplásicas e não neoplásicas. Rastogi *et al.*¹⁴³, utilizando o NBI sem magnificação de imagem, criaram uma classificação simplificada de dois padrões de NBI combinando relevo mucoso (*pits*) e tipo de microcapilares de pólipos colônicos, atingindo acurácia geral de 92% na identificação de pólipos adenomatosos e hiperplásicos. Alguns estudos compararam o padrão de *pits* descritos por Kudo através da cromoendoscopia usando índigo carmim com o padrão de *pits* visualizados por NBI. Embora os padrões de *pits* sejam mais visualizados com cromoscopia com índigo carmim, houve concordância entre o padrão de *pits* determinado por NBI em 88% das lesões.

No entanto, existem resultados conflitantes quando a técnica é avaliada na detecção de adenomas, tornando-se necessários novos estudos e aprimoramento no uso da mesma^{138,140}.

1.11.3 Pentax Iscan e Fujinon Fice

Similar ao NBI, a Fujinon e a Pentax desenvolveram um sistema de cromoendoscopia virtual computadorizado. O princípio é o mesmo do NBI, mas não depende de filtros ópticos. Ele transforma a luz branca do processador por meio de processo aritmético em bandas de luzes refletidas e faz a reconstrução virtual das imagens, intensificando o feixe estreitado da luz azul ao máximo e diminuindo os feixes vermelho e verde¹⁴⁴. Além disso, realça a microvascularização dos tecidos mediante os diferentes graus de absorção de luz pela hemoglobina. Pohl *et al.*¹⁴⁴, comparando esta metodologia com a colonoscopia convencional e a cromoscopia, identificaram lesões adenomatosas com mais acurácia.

Magnificação e FICE permitem visualizar vasos epiteliais da ordem de 5-10 µm de diâmetro e caracterizam as lesões de acordo com o padrão vascular. No Brasil, Teixeira *et al.*¹⁴⁵ desenvolveram a seguinte classificação das lesões baseados na seguinte metodologia:

- Tipo I - Capilares finos, regulares, com morfologia linear, dispostos uniformemente ao redor das criptas colônicas.
- Tipo II - Vasos capilares com maior diâmetro que os capilares normais, com morfologia retilínea ou levemente curva, uniformes e sem dilatações, dispostos marginalmente na periferia da lesão sem salientar o arranjo pericríptico.
- Tipo III - Numerosos vasos capilares irregulares, com diâmetro mais fino, tortuosos, com dilatações puntiformes frequentes e afilamento de forma espiralada, mostrando marcante arranjo pericríptico.

Tipo IV - Numerosos vasos capilares mais grossos e longos, espiralados ou retilíneos, arranjados em paralelo e verticalmente às glândulas vilosas.

Tipo V - Pleomorfismo de vasos capilares com distribuição e arranjo caóticos, de vasos capilares grossos, com calibres variados e heterogêneos.

A acurácia geral desta classificação em diagnosticar lesões epiteliais colorretais foi de 98,3%. A sensibilidade e especificidade do padrão microcapilar em diferenciar lesões neoplásicas (padrões III, IV e V) de não neoplásicas (padrões I e II) foram de 99,2% e 94,9%, respectivamente¹⁴⁵.

1.11.4 Autofluorescência (AFI)

É a técnica fundamentada na excitação de tecidos com feixes de luz de banda curta para emissão da fluorescência. No trato gastrointestinal, a AFI detecta alterações na concentração de elementos químicos dos tecidos que têm habilidade de refletir quando estimulados por específicos feixes de luz¹⁴⁶.

Autofluorescência é produzida quando o tecido é estimulado por luz ultravioleta ou de curto espectro (< 400nm). A luz branca emitida por luz xênon 300 W é separada por um filtro rotatório, produzindo luz excitatória de 390 a 470 nm e luz verde 540–560 nm. A imagem refletida das luzes emitidas é filtrada e captada por CCD monocromo, processada e exibida em monitor *Liquid Crystal Display* (LCD) convencional. A hemoglobina é a principal substância com afinidade para as cores dos tecidos. A camada

submucosa com alta concentração de colágeno e elastina é a que contém a maior concentração de partículas fluorescentes.

Mais recentemente, a autofluorescência colônica foi caracterizada em níveis glandular, celular e subcelular. Da Costa *et al.*¹⁴⁶ avaliaram a autofluorescência em culturas de células epiteliais colônicas. Neste estudo, a mitocôndria e o lisossoma foram reconhecidos como os principais componentes intracelulares fluorescentes. Células normais e hiperplásicas são hipofluorescentes em comparação com as displásicas ou adenoma-tosas, que têm alta atividade fluorescente devido à grande concentração de lisossomas granulares citoplasmáticos.

Aihara *et al.*¹⁴⁷ revelaram a capacidade da AFI de diferenciar pólipos colônicos. Ao utilizarem equipamento de última geração e graduarem a intensidade da autofluorescência, estes pesquisadores reportaram sensibilidade de 98,8% e especificidade de 90,9% em diferenciar lesões neoplásicas de não neoplásicas. A vantagem de autofluorescência em comparação com outras tecnologias é a capacidade de examinar áreas mais extensas da mucosa, podendo servir como referência inicial na detecção de alteração da mucosa, que necessitam de avaliação detalhada subsequente por outros métodos.

1.11.5 Confocal Laser Endomicroscopia

É uma das mais recentes tecnologias e o principal objetivo é fornecer em tempo real imagens histológicas dos tecidos, assim chamada biópsia virtual¹⁴⁸.

A integração de um escâner a *laser* na extremidade distal do colonoscópio e CLE (Pentax Medical Company, Montvale, NJ) ou através de probe pCLE (Mauna Kea Technologies, Paris) permite a aquisição de cortes da superfície mucosa, criados ao detectar a emissão de luz refletida pela autofluorescência tecidual estimulada pelo *laser* e pela administração tópica ou endovenosa de agentes fluorescentes. A endomicroscopia através da geração de cortes ópticos horizontais de diferentes profundidades da camada mucosa reproduz uma imagem microscópica em 3D da arquitetura da mucosa colorretal. O seu campo de visão é estreito e os cortes em profundidade atingem até cerca 250 μm . Não é possível visibilizar a submucosa ou as camadas mais profundas da parede colorretal com esta tecnologia. Em estudo inicial de Kiesslich *et al.*¹⁴⁸, pólipos neoplásicos foram diagnosticados corretamente em 99,2% dos casos, com sensibilidade e especificidade de 97,4% e 99,4%, respectivamente.

1.11.6 Endocitoscopia

Nova e poderosa inovação (Olympus) que, mediante tecnologia de lentes de endoscopia de contato, permite ultramagnificação de imagem *in vivo* e a observação microscópica em níveis celular e subcelular.

A endocitoscopia, ao produzir imagens microscópicas em tempo real e de qualidade similar à histopatologia, pode acelerar e facilitar o tempo de trânsito até a obtenção do diagnóstico anatomopatológico definitivo¹⁴⁹.

1.12 Cromoscopia

A utilização dos corantes na colonoscopia remonta aos anos de 1976 com o uso do índigo carmim e azul de metileno no estudo da mucosa normal e em casos de doença inflamatória¹⁵⁰. Os corantes diferem por sua forma de interagir com a mucosa e são divididos em:

Vitais - são absorvidos pela célula por absorção direta ou difusão. Neste grupo, encontramos o cresil violeta, azul de metileno, azul de toluidina e o lugol.

De contraste - realçam o relevo sem serem absorvidos e preenchem as depressões, os sulcos e orifícios das glândulas intestinais. O principal exemplo é o índigo carmim, derivado do índigo (pigmento vegetal azul) e do carmim, extraído de um inseto tropical (Cochinea).

Reativos - têm reação química na presença de determinados produtos, por exemplo: pode-se citar o efeito do vermelho congo, que muda sua cor em meio ácido.

No cólon usa-se, normalmente, o índigo carmim na concentração de 0,2% a 1%¹⁵⁰, o qual possibilita a identificação do aspecto granular da mucosa, realçando o seu relevo.

Em 2007, Brown *et al.*²² publicaram uma meta-análise de quatro trabalhos, onde a cromoscopia foi comparada à colonoscopia convencional na detecção de pólipos. No grupo submetido à cromoscopia, foram identificados 50% mais pacientes com pelo menos uma lesão adenomatosa ou câncer comparado ao grupo-controle da colonoscopia convencional. Assim, depreende-se forte evidência de que a cromoscopia aumenta a detecção de lesões neoplásicas.

Lapalus *et al.*¹⁵¹ mostraram que a cromoscopia identificava um grande número de pacientes com múltiplos adenomas (três ou mais), mas a diferença não era significativa comparada ao grupo-controle, diferente dos trabalhos de Brown *et al.*²² e de Brooker *et al.*¹⁵², que evidenciaram diferenças com valor estatístico. O trabalho desses autores¹⁵¹ ressalta o fato de a cromoscopia identificar, essencialmente, lesões menores e adenomatosas do lado direito do cólon. Em virtude do risco de degeneração maligna destas lesões, estudos de *follow-up* longos são necessários para determinarem se estes achados têm valor na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade por CCR.

Em 2009, Huneburg *et al.*¹⁵³ revelaram que a cromoscopia detectava mais adenomas que a colonoscopia convencional e/ou o exame com NBI. O trabalho deles foi realizado com pacientes que se enquadravam na síndrome de Lynch.

Rembacken *et al.*⁷⁶ concluíram que a cromoscopia aumenta moderadamente a detecção de pequenos adenomas em pacientes com adenomas esporádicos.

Soetikno *et al.*⁵⁹, na mesma linha de pesquisa, avaliaram e obtiveram resultados que valorizam o uso do índigo carmim na detecção e caracterização de lesões planas e deprimidas:

Lecomte *et al.*⁷⁵, estudando pacientes com HNPCC, constataram o benefício do método na detecção de adenomas pequenos.

Nos EUA, os roteiros de seguimento dos pacientes com doença inflamatória indicam o uso da cromoscopia¹⁵⁴.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi comparar o resultado do exame detalhado da mucosa do cólon e do reto através da colonoscopia convencional, da cromoendoscopia e do *Narrow band imaging*, na detecção de lesões elevadas, deprimidas e planas em pacientes submetidos ao exame sem antecedentes pessoais e/ou familiares de câncer do cólon e reto.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

O estudo foi realizado no Serviço de Endoscopia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Recebeu Registro CEP-HU-USP: 703/06 - SISNEP/CAAE: 0012.0.198.015-07 (Anexos A e B).

No período de janeiro de 2007 a outubro de 2009, foram selecionados 215 pacientes, que preenchiam os critérios de inclusão, para o exame de colonoscopia.

Após a análise e conclusão do exame de colonoscopia, a casuística foi constituída por 181 pacientes. Destes foram excluídos 34, sendo: cinco por apresentarem lesão avançada, 15 por preparo inadequado, seis por serem portadores de lesões de aspecto inflamatório, seis onde a progressão até o ceco se fez em tempo maior que 10 minutos e dois por agitação psicomotora durante os exames (Anexo C).

Como critérios de inclusão seguiram-se os seguintes princípios:

- Faixa etária entre os 55 e 75 anos para ambos os sexos.
- Ausência de lesões tumorais conhecidas.
- Ausência de sinais sugestivos de oclusão e/ou suboclusão.

- Indicação compatível e baseada nos fatores de risco para o CCR, com exceção dos pacientes que se enquadram nas síndromes FAP ou HNPCC.
- Admissão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Preparo considerado excelente pelo autor - sem resíduos sólidos, pequena quantidade de líquido residual claro e transparente - fundamentado nos critérios da Sociedade Americana de Gastroenterologia e Endoscopia³³.
- Pacientes considerados, seguindo os padrões da American Society of Anesthesiology, nas categorias 1 e 2 (pacientes hígidos e/ou com alteração leve ou moderada).
- Pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) inferior ou igual a 30.

Como critérios de exclusão na sequência dos exames, foram afastados pacientes com as seguintes características:

- Uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.
- Preparo inadequado do cólon.
- Doença inflamatória ativa.
- Tempo maior e/ou igual a 10 minutos para alcançar o ceco.
- Impossibilidade de atingir o íleo terminal.
- Alergias conhecidas aos medicamentos necessários à sedação.
- Alergia conhecida ao índigo carmim.
- Dificuldade na sedação apropriada para o exame.
- Presença de lesões maiores com risco de perfuração e ou sangramento.

Assim sendo, foram selecionados 181 pacientes divididos em três grupos denominados:

- **Grupo A:** grupo-controle, que totalizou 48 pacientes.
- **Grupo B:** exame de colonoscopia com uso de NBI e que totalizou 29 pacientes.
- **Grupo C:** colonoscopia com cromoscopia difusa com índigo carmim, que totalizou 104 pacientes.

3.2 Método

Após admissão pelo serviço de Enfermagem da Endoscopia, os pacientes foram submetidos à entrevista clínica pelo autor, com o objetivo de identificar os critérios de inclusão e exclusão para apresentação, leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e preenchimento de questionário específico (Anexo D).

Todos os pacientes realizaram o preparo do cólon via anterógrada, seguindo as orientações do serviço. Este preparo consiste na restrição a alimentos ricos em resíduos e uso de laxativos à base de Bisacodil (10 mg às 16 e 20 horas) no dia anterior ao exame. No dia, o paciente ingeria 1.000 mL da solução de manitol (Sorbitol) a 20%, previamente diluída com a mesma quantidade de suco coado de frutas claras, fracionada para intervalos de 15 minutos. Ao término, foi feita a complementação com 1.000 mL de água.

Ainda que a literatura não recomende o uso de manitol, esta ainda é a solução para preparo do cólon mais utilizada no Brasil. Um preparo

alternativo baseado na fosfosoda foi utilizado em 19 pacientes. Foram seguidas as mesmas orientações do dia anterior ao exame (dieta e laxante). Para o preparo no dia, utilizou-se solução de fosfosoda. A hidratação venosa à base de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% era instituída de forma precoce, em razão da maior perda líquida provocada por esta substância.

As colonoscopias foram realizadas por um único médico, o autor deste trabalho, em condições eletivas e em regime ambulatorial. A sedação consciente foi feita pelo médico examinador, sob monitorização contínua da oximetria e da pressão arterial, seguindo as recomendações para procedimentos ambulatoriais do Conselho Federal de Medicina estabelecidas na resolução CFM 1886/2008 de 21 de novembro de 2008⁴.

Para tal, foram utilizados os fármacos midazolam, fentanila e propofol na dosagem de 0,05 mg a 0,1 mg/kg, 0,05 mg e 1,0 mg a 2,0 mg/kg, respectivamente. O propofol, quando utilizado, era administrado por médico anesthesiologista ou por médico endoscopista devidamente habilitado nas técnicas de reanimação cardiorrespiratória. Um cateter nasal com fluxo de oxigênio de dois litros por minuto foi usado em todos os pacientes. Ao término do exame, o paciente permanecia na sala de recuperação sob os cuidados médicos e da enfermagem, por período mínimo de 60 minutos. Seguindo os critérios estabelecidos na resolução do Conselho Federal de Medicina (1886/2008), os pacientes eram liberados, sem dor, acordados, sem queixas, deambulando sem auxílio e sempre orientados para as possíveis intercorrências e com telefone de contato.

3.2.1 Técnica de exame

Os exames foram realizados com aparelhos de videocolonosopia Olympus, modelo CF 0145 L EVIS EXERA CE 0197, processadora de imagem CCV U40, fonte de luz com lâmpada de xenônio de 300 W e monitor de vídeo colorido Olympus HR Trinitron OEV 0202 (Olympus Medial Systems Corp. 2951 Ishikawa-cho, Hachioji-shi Tokio Japan).

Os exames de colonoscopia com NBI foram feitos com aparelho de videocolonosopia Olympus Exera II EVIS CCV 180, tubo de inserção do tipo O180 AL CFQ 180 AL, processadora de imagem da série 180, fonte de luz com lâmpada de xenônio de 300 W e monitor de vídeo colorido com tela de 20" HD LCD OEV 191 H.

Para a cromoscopia, um cateter *spray* tipo PW 5V-1 era inserido pelo canal de biópsia. A solução que se fez uso foi o índigo carmim na concentração de 1%. O volume de índigo carmim respeitava o necessário para a coloração difusa e variou entre 150 e 200 mL.

A posição inicial do paciente para a realização dos exames foi o decúbito lateral esquerdo. Houve situações onde foi empregado o decúbito dorsal e lateral direito, de acordo com as dificuldades encontradas para a progressão do aparelho. A técnica usada foi a preconizada no serviço, que segue os padrões descritos por Kudo⁵⁸. O tempo necessário para a progressão do aparelho até o íleo terminal e o tempo de retirada do aparelho foram devidamente registrados. O ceco era identificado pela presença das três pregas da mucosa, que correspondem às tênias, com o orifício apendicular no centro. A válvula ileocecal apresenta-se, normalmente,

proeminente, com aspecto amarelado devido ao depósito de gordura. O íleo terminal era identificado pelas vilosidades, calibre e presença das nodulações. Outros pontos de referência foram identificados, como as sombras azuladas conferidas pelo baço e fígado. O aspecto triangular descrito pelas três tênias (omental, coli e livre) foi utilizado para identificação do transversal em muitos casos.

O tempo necessário para ressecção das lesões e aspiração do conteúdo líquido excedente foi devidamente registrado e subtraído do tempo de exame nos três grupos. Foi considerado como tempo-limite de progressão 10 minutos. Caso o tempo necessário para atingir o ceco fosse maior, o paciente era automaticamente excluído da série deste trabalho.

Quando o ceco e o íleo terminal eram devidamente identificados, 20 mg de N-metilbrometo de hioscina eram administrados. O tempo de retirada do aparelho (ceco-reto) mínimo aceito foi de 6 minutos, padrão estabelecido como fator de qualidade da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) e American College of Gastroenterology (ACG)³³.

No grupo considerado controle, o aparelho era retirado com atenção especial, utilizando-se manobras de rotação sequencial com a ponta do aparelho próximo à mucosa, exame minucioso das haustrações, insuflação e aspirando o ar com exame do cólon insuflado e desinsuflado, uso da pinça de biópsia para baixar as haustrações, retroversão no ceco e no reto.

No grupo da cromoscopia virtual - NBI -, o mesmo era acionado no ceco e todos os procedimentos realizados no grupo-controle foram executados.

No grupo da cromoscopia com índigo carmim a 1% - com o aparelho no ceco, cateter específico para injeção do contraste - era introduzido via canal de biópsia e a solução de índigo carmim era instilada sobre a mucosa, com o objetivo de corar todas as faces e realçar o relevo.

3.2.2 Achados endoscópicos - Conduta

As lesões encontradas foram identificadas quanto ao tamanho, localização e aspecto endoscópico. O tamanho foi avaliado tomando-se como referência a pinça de biópsia fechada (3 mm) e aberta (7 mm).

A localização foi determinada pela avaliação conjunta da palpação da parede abdominal, pelos pontos de referência (ceco, sombra hepática e esplênica e reto), por transiluminação na parede abdominal e pelo comprimento de tubo inserido e retificado.

A descrição macroscópica das lesões baseou-se na classificação de Paris⁶⁰. Após serem devidamente descritas, elas foram ressecadas. A técnica empregada para tal procedimento, determinada pelo autor, obedeceu os critérios de morfologia, posição e tamanho.

Para as lesões polipoides (Ip), a ressecção se fez com alça de diatermia. Pedículos maiores, pulsáteis, sugestivos de vascularização importante eram previamente clipados com clipe metálico da Olympus – (hemoclipse MD 85).

As lesões subpediculadas (Isp) foram removidas com alça de diatermia, sendo em algumas situações com a injeção prévia de solução de cloreto de sódio a 0,9% na base da lesão.

As lesões elevadas tipo Is e planas tipo Ila, menores que 5 mm de diâmetro, eram preferencialmente removidas com a pinça de biópsia e as maiores que 5 mm e as lesões planas tipo I Ib, I Ic, I Ia+I Ic e I Ic+I Ia foram preferencialmente ressecadas pela técnica de mucosectomia. Após a injeção de solução cloreto de sódio a 0,9% e consequente elevação da lesão, a ressecção era realizada com alça de polipectomia usando corrente de corte, sem coagulação.

3.2.3 Definição histopatológica

Os exames de anatomia patológica foram feitos pelo grupo de patologistas do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, todos com título de especialista pela Sociedade Brasileira de Patologia.

Os fragmentos inicialmente fixados em formaldeído a 10% foram avaliados pelo método da hematoxilina e eosina e classificados como adenomas tubulares, vilosos, vilotubulares, hiperplásicos e mistos.

O padrão hiperplásico era estabelecido por glândulas alongadas com pregas de aspecto de dente de serra, com núcleos pequenos, sem atipias, localizados na região basal das células com o citoplasma rico em mucina.

Quando o adenoma mantinha arquitetura original das criptas com epitélio displásico, era considerado tubular. Os vilosos tinham papilas do córion da lâmina própria revestidos por uma camada de epitélio displásico. Os adenomas vilotubulares eram aqueles que mostravam uma mistura de tubular com viloso, sendo que o componente viloso deveria estar presente

em 20% a 79% da lesão. O grau de atipia dos adenomas foi definido como leve, moderado e intenso baseado na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) 2000⁷⁹. A atipia leve consiste no epitélio estratificado com atipia que ainda mantém a forma colunar das células. Os núcleos são ovalados, estratificados, mas estão restritos à região basal das células. A atipia é intensa quando o núcleo está na superfície do epitélio associado à perda da forma colunar das células que se tornam mais arredondadas. Verifica-se, também, pleomorfismo nuclear e perda da polaridade, contudo sem invasão da membrana basal. Carcinoma *in situ* era diagnosticado quando se notava atipia nuclear acentuada.

3.2.4 Análise Estatística

Os dados deste trabalho foram analisados mediante um nível de significância adotado de 5% ($\alpha = 0,05$), de acordo com o padrão geral comum na área médica e nas ciências da saúde. Desta forma, os valores calculados da probabilidade de erro (p) quando $\leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes (*) e quando $> 0,05$ foram tomados como não significantes (ns).

Foram realizados cálculos paramétricos e não paramétricos, segundo a natureza das variáveis e o N de cada grupo estudado. Os modelos utilizados são relacionados a seguir:

- Média aritmética, desvio padrão, valores mínimo e máximo dos dados.
- Cálculo de percentuais.

- Intervalo de confiança da média para 95% ($IC_{95\%}$).
- Teste t não pareado (t de Student).
- Análise de variância (Anova), segundo um critério de classificação.
- Análise Anova sob fatores.
- Testes *post-hoc*, de comparação múltipla, aos pares.
- Tabelas de contingência k-r e 2 x 2.
- Qui-quadrado e teste exato de Fisher.
- Tabelas de respostas múltiplas.
- Gráficos com médias aritméticas e $IC_{95\%}$

Os programas estatísticos mais utilizados foram: Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows (StatSoft Inc.) release 8.0, 2007, Minitab (Minitab Inc.) release 14.2, 2005 e SPSS for Windows (SPSS Inc.) release 16.0, 2007.

4 RESULTADOS

Na análise descritiva dos 181 pacientes examinados, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os três grupos quanto à idade, o tempo reto-ceco e o tempo ceco-reto, enquanto que para a altura, peso e IMC houve variação estatística.

Um achado de cálculo relativo ao tabagismo mostrou diferença estatística entre 31 pacientes fumantes, com tempo retrocecal de $6,39 \pm 3,26$ minutos e os 150 não fumantes com $4,87 \pm 3,11$ minutos ($F = 2,46$ e $p = 0,0149^*$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados gerais dos 181 pacientes

	Pacientes Examinados									
	Grupos								Anova (A, B, C)	
	Total (n= 181)		A (n=48)		B (n = 29)		C (n = 104)			
Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	F	p	
Idade	60,9	7,48	59,81	7,37	61,72	8,26	61,17	7,32	0,75	0,47 ns
Altura	1,66	0,08	1,68	0,08	1,65	0,09	1,65	0,07	4,28	0,01*
Peso	70,51	13,99	74,79	14,83	74,21	15,1	67,51	12,57	5,97	0,00*
IMC	25,64	4,38	26,30	4,37	27,08	4,80	24,94	4,15	3,53	0,03*
Tempo reto-ceco	5,13	3,18	5,88	3,59	5,41	3,18	4,70	2,93	2,42	0,09 ns
Tempo ceco-reto	10,71	4,59	9,73	1,80	9,97	2,60	11,38	5,70	2,62	0,07 ns

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; F = quociente final da análise de variância; p = nível de significância.

4.3 Distribuição do Número de Lesões por Paciente

Na Tabela 2 verifica-se que dos 181 pacientes examinados, 38 (21%) não apresentavam lesões e, portanto, o exame colonoscópico foi considerado normal.

Os 143 pacientes com exame positivo apresentaram um número médio de 2,65 lesões cada um deles, com mínimo de um e máximo de sete lesões.

Tabela 2 - Distribuição do número de lesões por paciente

Número de pacientes	Pacientes		Lesões	
	Porcentual de pacientes	Porcentual cumulativo	Número de lesões	Total de lesões
38	21,00	21,00	0	0
39	21,60	42,60	1	39
35	19,30	61,90	2	70
32	17,70	79,60	3	96
21	11,60	91,20	4	84
8	4,40	95,60	5	40
6	3,30	98,90	6	36
2	1,10	100,00	7	14
181	100,00			379

4.3.1 Pacientes portadores de lesões ao exame colonoscópico

Para o conjunto de 143 pacientes com lesões, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos A, B e C com relação à idade, ao tempo retrocecal e ao tempo ceco-retal, enquanto que para altura, peso e consequente IMC constatou-se variação estatística (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados gerais dos pacientes com lesão

Variáveis	Total (n = 143)		Grupos						ANOVA (A, B, C)	
	Média	DP	A (n = 38)		B (n = 21)		C (n = 84)		F	p
			Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Idade	61,33	7,39	59,89	7,66	61,43	8,94	61,95	6,84	1,02	0,36 ns
Altura	1,66	0,08	1,69	0,08	1,66	0,10	1,65	0,07	4,31	0,01*
Peso	70,50	14,48	76,37	14,95	75,00	15,65	66,73	12,84	7,64	0,01*
IMC	25,47	4,38	26,60	4,26	27,04	4,29	24,57	4,28	4,59	0,01*
Tempo reto-cecal	5,12	3,16	5,95	3,56	5,24	2,70	4,71	3,04	2,04	0,13 ns
Tempo ceco-retal	10,99	4,51	9,76	1,91	9,52	1,57	11,23	5,63	2,09	0,13 ns

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; F = quociente final da análise de variância; p = nível de significância.

4.3.2 Pacientes com exame positivo em relação ao total de pacientes

Os 143 pacientes com exame colonoscópico positivo foram estudados em relação ao total dos 181 examinados, a fim de se verificarem eventuais diferenças entre os resultados da análise descritiva dos dados gerais de ambos os conjuntos.

Os resultados da Tabela 4 revelam a inexistência de diferença estatisticamente significativa nos testes t de Student efetuados.

Tabela 4 - Comparação dos dados gerais do total de pacientes e com lesão

Variáveis	Total (n= 181)		Positivo (n= 143)		Teste t Student	
	Média	DP	Média	DP	t	p
Idade	60,9	7,48	61,33	7,39	0,51	0,61 ns
Altura	1,66	0,08	1,66	0,08	0,54	0,59 ns
Peso	70,51	13,99	70,50	14,48	0,01	0,99 ns
IMC	25,64	4,38	25,47	4,38	0,35	0,73 ns
Tempo reto-cecal	5,13	3,18	5,12	3,16	0,02	0,98 ns
Tempo ceco-retal	10,71	4,59	10,59	4,51	0,25	0,81 ns

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; t = teste t de Student; p = nível de significância.

4.3.3 Proporção do sexo nos dois conjuntos de pacientes

O resultado do teste do qui-quadrado mostrou a inexistência de diferença estatística entre a proporção dos dois sexos entre os dois conjuntos de pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 - Proporção do sexo nos dois conjuntos de pacientes

Sexo	Pacientes examinados (%)	Pacientes com lesões (%)
Masculino	86 (47,5)	69 (48,3)
Feminino	95 (52,5)	74 (51,7)
Total	181	143

$X^2 = 0,17$; $p = 0,89$ ns

4.3.4 Proporção do sexo nos grupos A, B e C dos pacientes com lesões

O teste do qui-quadrado não apresentou diferença estatisticamente significativa do sexo nos três grupos estudados (Tabela 6).

Tabela 6 - Proporção do sexo nos grupos A, B e C

Sexo	Grupo A (%)	Grupo B (%)	Grupo C (%)	Total
Masculino	20 (52,6)	11 (52,4)	38 (45,2)	69
Feminino	18 (47,4)	10 (47,6)	46 (54,8)	74
Total	38	21	84	143

$X^2 = 0,74$; $p = 0,6904$ ns

4.4 Tamanho Médio das Lesões Encontradas

O tamanho médio das 379 lesões encontradas nos 143 pacientes, avaliado pelo seu diâmetro, foi de $5,45 \pm 2,84$ mm. O IC_{95%} variou entre 5,17 e 5,74. Foram analisados também os tamanhos médios nos grupos A, B e C (Tabela 7 e Gráfico 1).

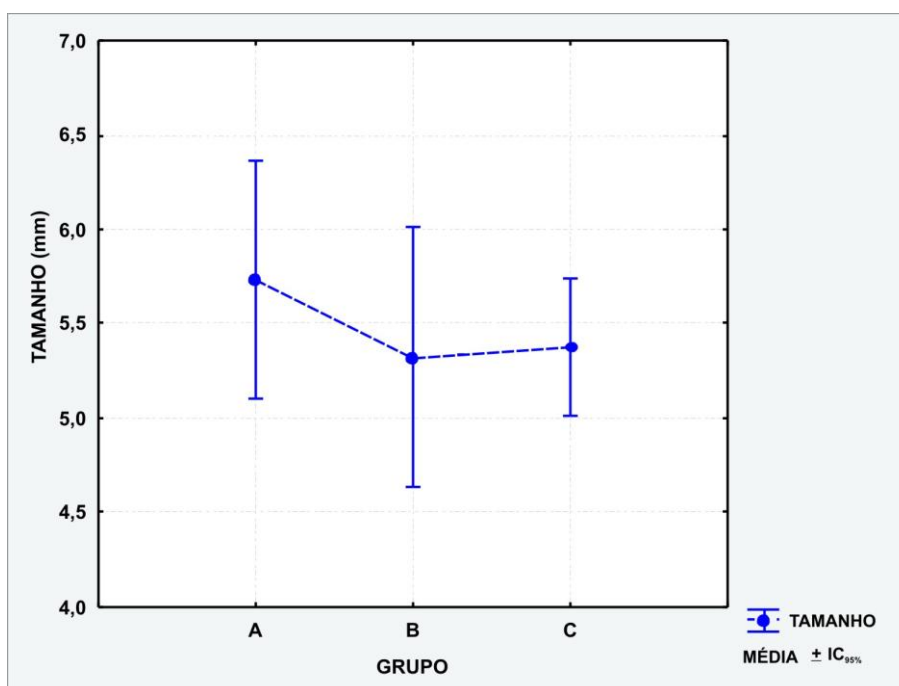
Tabela 7 - Tamanho médio das lesões

Grupos	n	Média	DP	IC _{95%}	Anova (A, B, C)	
					F	p
A	91	5,74	3,04	5,1 - 6,37	0,60	0,55 ns
B	47	5,32	2,34	4,63 - 6,01		
C	241	5,37	2,85	5,01 - 5,74		
Total	379	5,45	2,84	5,17 - 5,74		

$\chi^2 = 0,60$; $p = 0,55$ ns

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; IC_{95%} = Intervalo de confiança da média para 95%; F = quociente final da análise de variância; p = nível de significância.

Gráfico 1 - Médias aritméticas e IC_{95%} do tamanho das lesões dos grupos A, B e C



4.5 Tamanho das Lesões nos Hemicólons Direito e Esquerdo

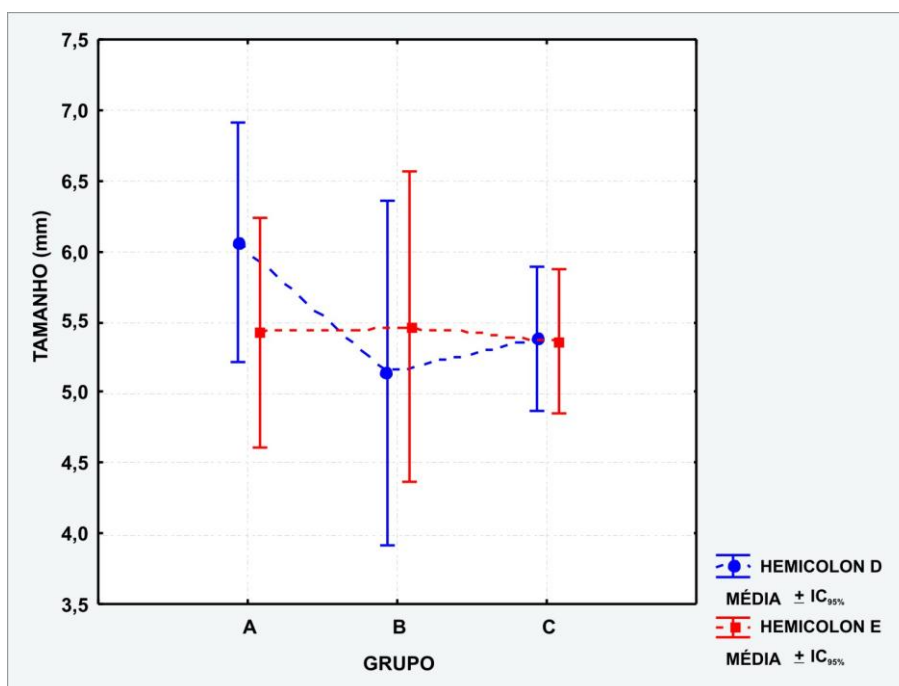
A análise de variância por fatores, entre as médias do tamanho das lesões dos hemicólons D e E, para os grupos A, B e C, não indicou variação estatística significativa entre os hemicólons ($F = 0,98$ e $p = 0,754$ ns) nem entre os grupos ($F = 0,64$ e $p = 0,526$ ns) (Tabela 8 e Gráfico 2).

Tabela 8 - Tamanho médio nos hemicólons

Grupos	n	Hemicolon	Média	DP	IC _{95%}
A	44	D	6,07	3,7	5,22 - 6,91
	47	E	5,43	2,25	4,61 - 6,24
B	21	D	5,14	1,74	3,92 - 6,36
	26	E	5,46	2,76	4,36 - 6,56
C	123	D	5,38	2,83	4,88 - 5,89
	118	E	5,36	2,89	4,85 - 5,88
Total	379		5,45	2,84	5,17 - 5,74

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; IC_{95%} = Intervalo de confiança da média para 95%; F = quociente final da análise de variância; p = nível de significância.

Gráfico 2 - Média aritmética e respectivo IC_{95%} do tamanho das lesões (mm) dos hemicólons D e E, para os grupos A, B e C



4.6 Tamanho das Lesões nos Segmentos do Cólon

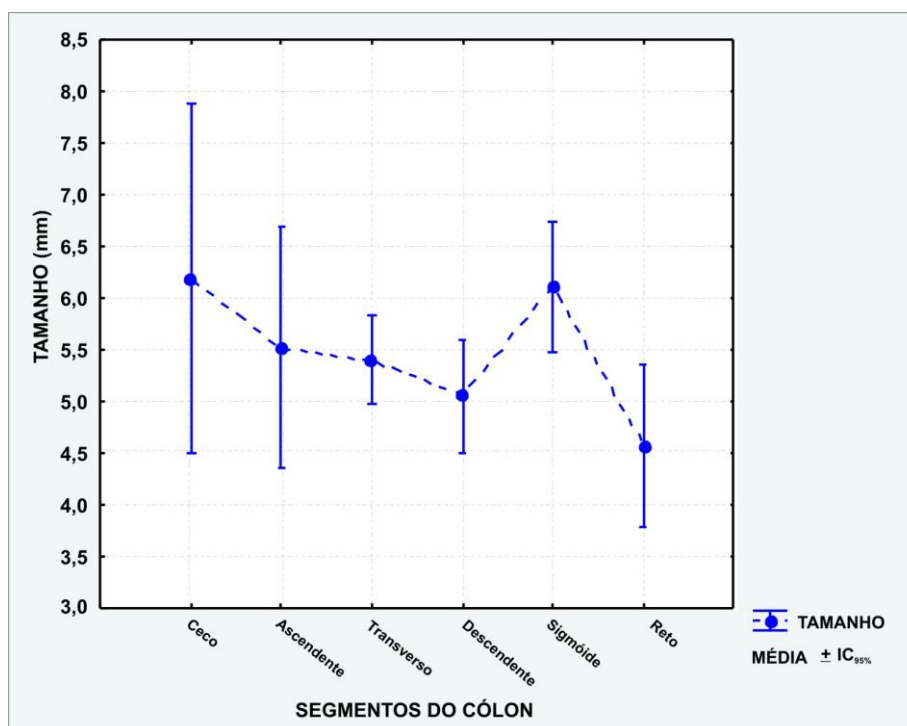
A análise de variância entre as médias do tamanho das lesões dos segmentos do cólon assinalou diferença estatisticamente significativa ($F = 2,42$ e $p = 0,0356^*$), porém, a realização dos testes *post-hoc*, aos pares, não revelou diferenças significantes entre os segmentos referidos. Isto é explicado pela significância da Anova, limítrofe a $\alpha = 0,05$ (Tabela 9 e Gráfico 3).

Tabela 9 - Tamanho das lesões nos segmentos do cólon

Segmentos	N	Porcentagem	Média	DP	IC _{95%}
Ceco	22	5,80%	6,18	3,83	4,49 - 7,88
Ascendente	45	11,90%	5,51	3,89	4,34 - 6,68
Transverso	121	31,90%	5,40	2,34	4,97 - 5,82
Descendente	58	15,30%	5,05	2,08	4,50 - 5,60
Sigmóide	84	22,20%	6,11	2,93	5,47 - 6,74
Reto	49	12,90%	4,57	2,72	3,79 - 5,35
Total	379	100,00%	5,45	2,84	5,17 - 5,74

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; IC_{95%} = Intervalo de confiança da média para 95%

Gráfico 3 - Médias aritméticas e respectivos IC_{95%} do tamanho das lesões dos diversos segmentos do cólon



4.7 Intervalos de Tamanhos das Lesões nos Grupos e Hemicólons

Os tamanhos dos diâmetros das lesões foram reunidos em três intervalos distintos: até 5 mm, de 6 a 10 mm e de 11 a 20 mm.

A Tabela 10 informa os números e respectivas proporções das lesões nos grupos A, B e C, subdivididos em hemicólons direito (D) e esquerdo (E).

Tabela 10 - Intervalo de tamanhos das lesões

Grupo	Hemicólon	Tamanho das lesões						Total	
		Até 5 mm		6 a 10 mm		11 a 20 mm		n	%
		n	%	n	%	n	%		
A	D	23	39,70	18	60,00	3	100,00	44	48,40
	E	35	60,30	12	40,00	0	0,00	47	51,60
	Total	58	63,70	30	33,00	3	3,30	91	
B	D	14	41,20	7	58,30	0	0,00	21	44,70
	E	20	58,80	5	41,70	1	100,00	26	55,30
	Total	34	72,30	12	25,60	1	2,10	47	
C	D	100	50,80	17	53,10	6	50,00	123	51,00
	E	97	49,20	15	46,90	6	50,00	118	49,00
	Total	197	81,70	32	13,30	12	5,00	241	
Total Geral		289	76,30	74	19,50	16	4,20%	379	100,00%

n = Número de pacientes; D = Direito; E = Esquerdo

4.8 Forma das Lesões

A forma espacial das lesões foi classificada mediante dois tipos principais: elevada e plana. Os números de cada um deles e suas proporções encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11 - Forma das lesões

Grupo	Hemicólon	Forma da lesão				Total de lesões	
		Elevada		Plana		n	%
		n	%	n	%		
A	D	33	47,80	11	50,00	44	48,40
	E	36	52,20	11	50,00	47	51,60
	Total	69	75,80	22	24,20	91	
B	D	13	39,40	8	57,10	21	44,70
	E	20	60,60	6	42,90	26	55,30
	Total	33	70,20	14	29,80	47	
C	D	66	43,70	57	63,30	123	51,00
	E	85	56,30	33	36,70	118	49,00
	Total	151	62,70	90	37,30	241	
Total Geral		253	66,80	126	33,20	379	100,00

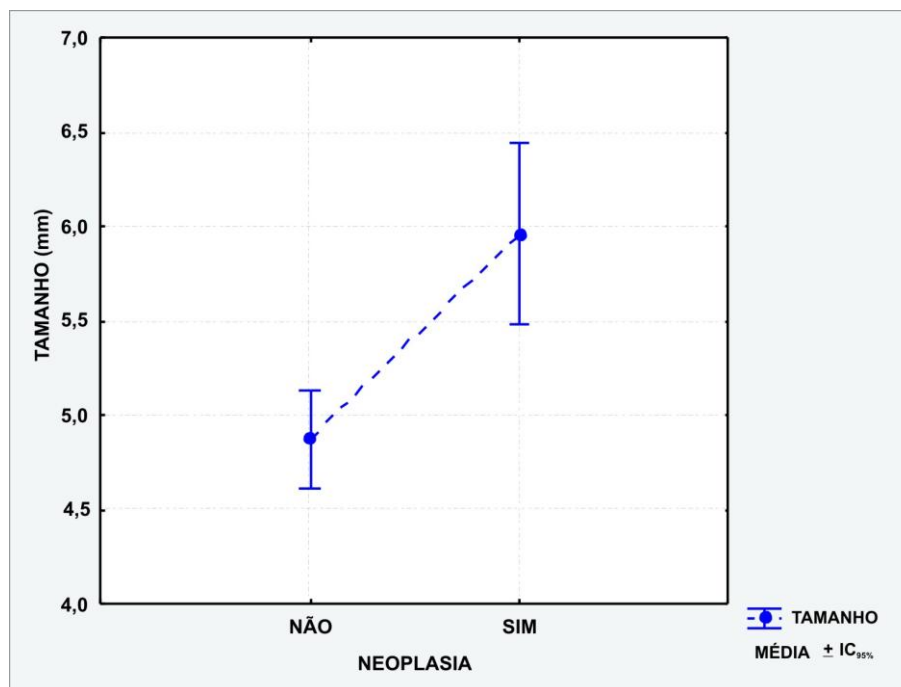
n = Número de pacientes; D = Direito; E = Esquerdo

4.9 Neoplasias

As lesões foram também classificadas em neoplásicas e não neoplásicas. De um total de 379 lesões, 203 (53,6%) revelaram-se ser neoplásicas e 176 (46,4%) não neoplásicas. O tamanho médio das 203 neoplásicas foi de 5,96 mm, com desvio padrão de 3,45 e IC_{95%} entre 5,48 e 6,44, enquanto que as 176 não neoplásicas apresentaram média de 4,87 mm, desvio padrão de 1,74 e IC_{95%} entre 4,61 e 5,13.

Realizado o teste t não pareado entre estas médias, houve diferença estatística significativa ($t = 3,80$ e $p = 0,00017^*$). Portanto, as lesões neoplásicas foram maiores que as não neoplásicas, com significância estatística (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Média aritmética e respectivo IC_{95%} do tamanho das 203 neoplásicas e das 176 não neoplásicas



4.9.1 Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos grupos A, B e C

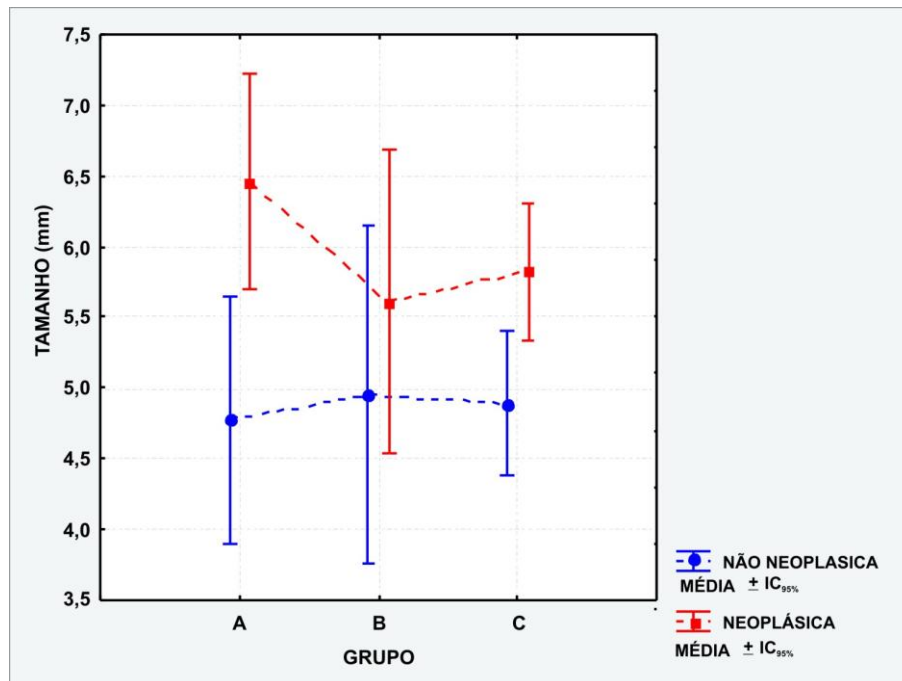
A análise de variância sob fatores não evidenciou variação significativa entre os três grupos ($F = 0,33$ e $p = 0,717$ ns) e revelou diferença significativa entre neoplasia e não neoplasia ($F = 9,40$ e $p = 0,002^*$) (Tabela 12 e Gráfico 5).

Tabela 12 - Tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas nos grupos A, B e C

Grupos	Neoplasia	n	Média	DP	IC _{95%}
A	Não	39	4,77	1,61	3,89 - 5,65
	Sim	52	6,46	3,62	5,70 - 7,22
B	Não	21	4,95	1,72	3,75 - 6,15
	Sim	26	5,62	2,74	4,54 - 6,69
C	Não	116	4,89	1,80	4,38 - 5,40
	Sim	125	5,82	3,51	5,33 - 6,32

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; IC_{95%} = Intervalo de confiança da média para 95%

Gráfico 5 - Média aritmética e respectivo IC_{95%} do tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas nos grupos A, B e C



4.9.2 Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos hemicólons

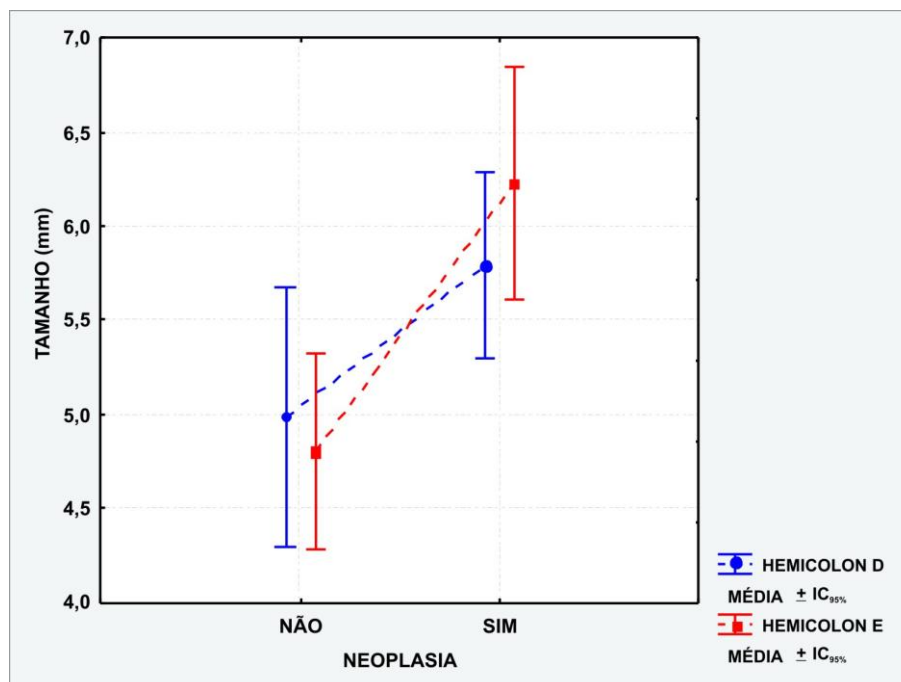
Pela análise de variância sob fatores, não se constatou que houve diferença estatística entre os tamanhos das lesões nos hemicólons D e E ($F = 0,19$ e $p = 0,666$ ns) e acusou diferença significativa entre os tamanhos das lesões não neoplásicas e neoplásicas ($F = 14,09$ e $p = 0,0001^*$) (Tabela 13 e Gráfico 6).

Tabela 13 - Tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas nos hemicólons

Neoplasia	Hemicólon	n	Média	DP	IC _{95%}
Não	D	64	4,98	1,60	4,59 - 5,38
	E	112	4,80	1,82	4,46 - 5,15
Sim	D	124	5,79	3,44	5,18 - 6,40
	E	79	6,23	3,46	5,45 - 7,00

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; IC95% = Intervalo de confiança da média para 95%; D = Direito; E = Esquerdo

Gráfico 6 - Média aritmética e respectivo IC_{95%} dos tamanhos das lesões não neoplásicas e neoplásicas dos hemicólons D e E



4.9.3 Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos segmentos do cólon

A análise da variância sob fatores mostrou ausência de variação entre o tamanho das lesões nos segmentos do cólon ($F = 1,54$ e $p = 0,18$ ns) e diferença significativa entre lesões neoplásicas e não neoplásicas ($F = 5,76$ e $p = 0,017^*$).

Os segmentos que apresentaram diferença significativa, especificamente, quanto ao tamanho das lesões neoplásicas e não neoplásicas foram o sigmoide ($p = 0,009^*$), o reto ($p = 0,012^*$) e o transverso ($p = 0,015^*$), enquanto que no ceco, no ascendente e no descendente não se constatou diferença significativa (Tabela 14 e Gráfico 7).

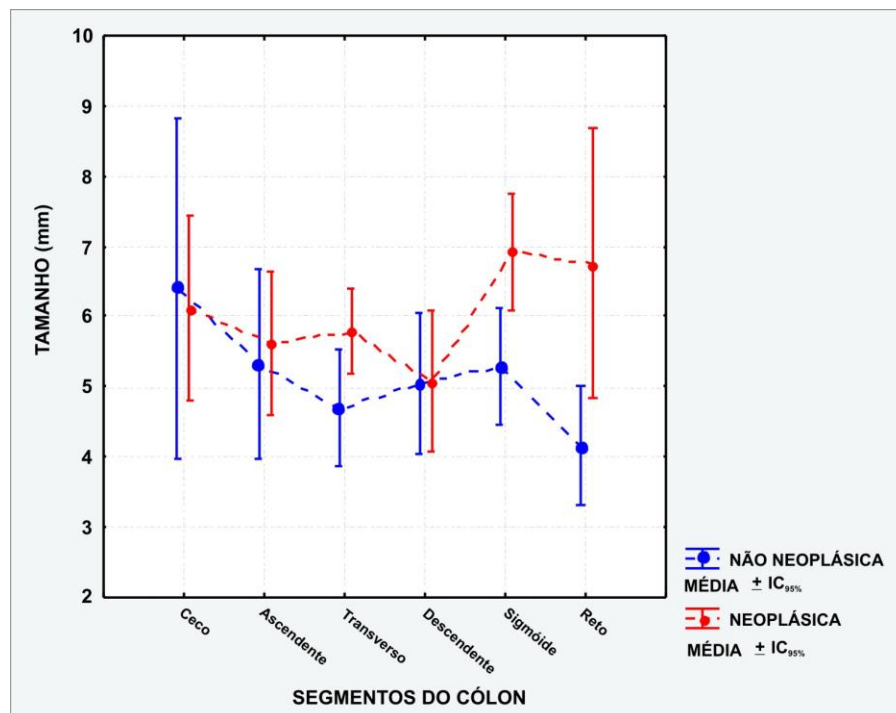
Quanto ao tamanho das lesões, percebe-se, de modo geral, nos diversos testes realizados, que as lesões neoplásicas são maiores que as não neoplásicas, com diferença estatística significativa.

Tabela 14 - Tamanho das neoplasias e não neoplasias nos segmentos do cólon

Segmento	Neoplasia	n	Média	DP	IC _{95%}
Ceco	Não	5	6,4	2,19	3,68 - 9,12
	Sim	17	6,12	4,24	3,94 - 8,30
Ascendente	Não	16	5,31	2,21	4,13 - 6,49
	Sim	29	5,62	4,60	3,87 - 7,37
Transverso	Não	43	4,70	1,12	4,35 - 5,04
	Sim	78	5,78	2,73	5,17 - 6,40
Descendente	Não	29	5,03	1,84	4,33 - 5,74
	Sim	29	5,07	2,33	4,18 - 5,95
Sigmóide	Não	42	5,29	2,11	4,63 - 5,94
	Sim	42	6,93	3,40	5,87 - 7,99
Reto	Não	41	4,15	1,26	3,75 - 4,54
	Sim	8	6,75	5,95	1,78 - 11,72

n = Número de pacientes; DP = Desvio-padrão; IC_{95%} = Intervalo de confiança da média para 95%

Gráfico 7 - Média aritmética e IC_{95%} do tamanho das lesões não neoplásicas e neoplásicas nos segmentos do cólon



4.10 Tipo de lesões nos grupos A, B e C

Na Tabela 15, nota-se que há predominância dos tipos Is e Ila, que, somados, totalizam 93,40% dos tipos estudados.

Tabela 15 - Distribuição dos diversos tipos de lesão, nos grupos A, B e C

Tipo	Grupos						Total	
	A		B		C		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Is	61	67,00	31	66,00	142	58,90	234	61,70
Ila	19	20,90	14	29,80	87	36,10	120	31,70
Isp	5	5,50	1	2,10	7	2,90	13	3,40
Ip	3	3,30	1	2,10	2	0,80	6	1,60
LST	1	1,10	0	0,00	3	1,30	4	1,10
Ila+Ilc	2	2,20	0	0,00	0	0,00	2	0,50
Total	91		47		241		379	100,00

n = Número de pacientes

4.11 Neoplasias e o Tipo da Lesão

Os tipos Isp e Ila + Ilc apresentam-se com neoplasia em seu total (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição do número de lesões quanto à morfologia, em neoplásicas e não neoplásicas

Neoplasia	Morfologia da lesão											
	Is		Ila		Ip		LST		Isp		Ila+Ilc	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Não	123	52,60	50	41,70	2	33,30	1	25,00	0	0,00	0	0,00
Sim	111	47,40	70	58,30	4	66,70	3	75,00	13	100,0	2	100,0

n = Número de pacientes

4.12 Neoplasias e a Forma das Lesões

As lesões planas e neoplásicas são proporcionalmente mais visíveis nos grupos B e C, métodos de coloração virtual ou convencional e também, nestes grupos, no cólon direito (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17 - Distribuição das lesões plana e elevada, neoplásicas e não neoplásicas nos hemicólons e nos grupos A, B e C

Grupo	Hemicólon	Histopatologia da lesão								Total de lesões	
		Neoplásica				Não neoplásica					
		Elevada		Plana		Elevada		Plana		n	%
		n	%	n	%	n	%	n	%		
A	D	22	55,0	5	41,7	11	37,9	6	60,0	44	48,4
	E	18	45,0	7	58,3	18	62,1	4	40,0	47	51,6
	Total	40	43,9	12	13,2	29	31,9	10	11,0	91	
B	D	11	57,9	6	85,7	2	14,3	2	28,6	21	44,7
	E	8	42,1	1	14,3	12	85,7	5	71,4	26	55,3
	Total	19	40,4	7	14,9	14	29,8	7	14,9	47	
C	D	42	60,9	38	67,9	24	29,3	19	55,9	123	51,0
	E	27	39,1	18	32,1	58	70,7	15	44,1	118	49,0
	Total	69	28,6	56	23,3	82	34,0	34	14,1	241	
Total geral		128	33,8	75	19,8	125	33,0	51	13,4	379	100

n = Número de pacientes; D = Direito; E = Esquerdo

Tabela 18 - Distribuição do número de lesões neoplásicas planas, nos hemicólons D e E para os grupos A, B e C

Lesões planas	Grupos						Total
	A		B		C		
	n	%	n	%	n	%	
Hemicólon D	5	41,7%	6	85,7%	38	67,9%	49
Hemicólon E	7	58,3%	1	14,3%	18	32,1%	26
Total	12		7		56		75
		X ² = 4,41		p= 0,1103 ns			

O teste do qui-quadrado e o p não mostraram diferença estatisticamente significativa
n = Número de pacientes; D = Direito; E = Esquerdo

4.13 Estudo da Associação entre o Diagnóstico Colonoscópico e o Resultado Histopatológico das Lesões nos Grupos A, B e C

As hipóteses diagnósticas das lesões feitas durante o exame colonoscópico foram depois comparadas com os respectivos resultados histopatológicos. Para tanto, foram utilizadas as tabelas 2 x 2, com a consequente aplicação do Teorema de Bayes.

Dessa forma, calcularam-se: a sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, a concordância, discordância e, posteriormente, o coeficiente kappa de Cohen. Pelos cálculos efetuados constatou-se melhor resultado para o grupo C, com concordância boa de 84,2% e coeficiente kappa de Cohen $K = 0,6832$.

No grupo A, observa-se sensibilidade de 82,7% e especificidade de 59%, além dos valores preditivos positivo e negativo de 72,9% e 71,9%, respectivamente. Estes dados conferem taxas de concordância de 72,5% e discordância de 27,5%. O coeficiente de kappa de Cohen (K) é de 0,4262, o que permite afirmar ser a concordância regular (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição do número de neoplasias do grupo A (controle) x histologia das lesões

Diagnóstico colonoscópico	Neoplasia		Histopatológico		Total
	Sim	Não	Sim	Não	
Sim	VP 43	FP 16			59
Não	FN 9	VN 23			32
Total	52	39			91

VP =Verdadeiro Positivo; VN = Verdadeiro Negativo; FP = Falso Positivo; FN = Falso Negativo

No grupo B, observa-se sensibilidade de 92,3%, especificidade de 61,9% e valores preditivos positivo e negativo de 75% e 86,7% respectivamente. Estes dados conferem taxas de concordância de 78,7% e discordância de 21,3%. O coeficiente de kappa de Cohen (K) é de 0,5574, o que possibilita concluir ser a concordância regular (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição do número de neoplasias do grupo B (NBI) x histologia das lesões

Neoplasia Diagnóstico colonoscópico	Histopatológico				Total
	Sim		Não		
Sim	VP	24	FP	8	32
Não	FN	2	VN	13	15
Total		26		21	47

VP =Verdadeiro Positivo; VN = Verdadeiro Negativo; FP = Falso Positivo; FN = Falso Negativo

No grupo C, observa-se sensibilidade de 88,8%, especificidade de 79,3% e valores preditivos positivo e negativo de 82,2% e 86,8%, respectivamente. Estes dados conferem taxas de concordância de 84,2% e discordância de 15,8%. O coeficiente de kappa de Cohen é de 0,6832, pelo que se pode confirmar ser a concordância boa (Tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição do número de neoplasias do grupo C (cromoscopia) x histologia das lesões

Neoplasia Diagnóstico colonoscópico	Histopatológico				Total
	Sim		Não		
Sim	VP	111	FP	24	135
Não	FN	14	VN	92	106
Total		125		116	241

VP =Verdadeiro Positivo; VN = Verdadeiro Negativo; FP = Falso Positivo; FN = Falso Negativo

Proporcionalmente, foram detectadas lesões em 79,2% no grupo A, 72,4% no B e 80,8% no C. Destas lesões, 56,3% foram classificadas como neoplásicas no grupo A, 41,4% no B e 58,6% no C. Detectaram-se três ou mais lesões neoplásicas em 20,8% no grupo A, 24,10% no B e 40,4% no C (Tabela 22).

Tabela 22 - Total de pacientes por grupo, número de pacientes com lesão por grupo, número de pacientes com lesões neoplásicas, pacientes com três ou mais lesões e com três ou mais lesões neoplásicas

Grupo	Nº pacientes examinados	Nº pacientes com lesões	Nº pacientes com neoplasia	Nº pacientes com 3 ou mais lesões	Nº pacientes com 3 ou mais lesões e neoplasia
A	48	38 (79,2%)	27 (56,3%)	13 (27,1%)	10 (20,8%)
B	29	21 (72,4%)	12 (41,4%)	9 (31,0%)	7 (24,1%)
C	104	84 (80,8%)	67 (64,4%)	47 (45,2%)	42 (40,4%)
Total	181	143 (79,0%)	106 (58,6%)	69 (38,1%)	59 (32,6%)

5 DISCUSSÃO

A literatura médica está repleta de dados sobre a necessidade de um método para rastrear o CCR. A incidência deste tipo de tumor cresce mundialmente, exceto nos EUA, que divulgam declínio, mas ainda com alta incidência e alta mortalidade.

As medidas educativas e preventivas não conseguem ter o alcance necessário. O estilo de vida contemporâneo, as necessidades de muitos setores da sociedade e a falta de informação impedem maior adesão às medidas necessárias, que talvez fizessem as taxas de incidência e mortalidade declinarem abruptamente. Enquanto isto, não é possível serem adotadas medidas para rastrear no máximo sua capacidade.

Para o CCR, a técnica de rastreamento tem amplo campo de ação no diagnóstico das lesões, das lesões precursoras, como o adenoma, e na ressecção preventiva. O rastreamento de forma ideal se faz com métodos rápidos, de fácil aplicação, sem risco, com alta adesão, sensibilidade e especificidade para o câncer e as lesões precursoras, de baixo custo, que confere proteção por longo período, entre outros.

Para o CCR, vários métodos são aplicáveis, mas com muitas variáveis. Os exames que pesquisam sangue nas fezes podem ser criticados, pois muitos não são específicos para o sangue humano. Os específicos, como os métodos de imuno-histoquímica (FIT), têm baixa sensibilidade para lesões precursoras e os testes de DNA de fezes são caros.

A retossigmoidoscopia é eficiente para os segmentos que visualiza: reto, sigmoide e descendente distal, de baixo custo, com baixo índice de complicações, mas não abrange o cólon direito⁴⁰. Nos pacientes idosos, principalmente os do sexo feminino, o CCR se faz à direita, o que torna o método questionável.

O enema opaco e a tomografia virtual, quando surgiu, trouxeram a esperança de ser o método mais apropriado; todavia, vários fatores limitam a sua indicação, além do alto custo. Assim, a colonoscopia permanece sendo o método que mais preenche os critérios de rastreamento. As publicações do *National Polyp Study* (EUA) revelam redução de 76% a 90% na taxa de mortalidade pelo CCR com o uso da colonoscopia³⁹. Estudos de coorte e de caso-controle têm estimado a redução da incidência e mortalidade em 53% a 72% e 31% entre os pacientes rastreados com colonoscopia. O *National Polyp Study*, seguindo pacientes com adenomas vistos e removidos via colonoscopia, registrou que a incidência de CCR é muito baixa nos seis anos que se seguem ao exame. As complicações, o tempo necessário, o preparo e a necessidade de medidas anestésicas diminuem a adesão ao método.

Se pensarmos no Brasil, onde a incidência do CCR é alta, especialmente nas regiões Sul e Sudeste, teoricamente o rastreamento é imprescindível. Entretanto, existem outras prioridades. Mas se o rastreamento via colonoscopia fosse adotado aqui, a população entre 50 e 75 anos, segundo o IBGE, de 27 milhões, talvez inviabilizaria o mesmo, por carência de profissionais¹⁵⁵.

Apesar de ser o teste “padrão ouro”, não existe, entre as várias sociedades de gastroenterologia, um consenso sobre seu uso como método inicial e único para rastreamento. Apesar disso, é cada vez mais empregado

e até como primeira opção. Na contramão dos trabalhos que enaltecem o método estão os que apresentam falha de até 20% na detecção de adenomas menores que 10 mm e baixa eficácia na redução da mortalidade por tumores do cólon direito^{40,41}.

Estes fatores contribuíram para a criação de critérios para a indicação da colonoscopia, bem documentados por associações como o ASGE³³, que consoante algumas associações, como a europeia, têm índices de 30% de desrespeito. São grandes os avanços tecnológicos associados à colonoscopia, como: magnificação, NBI, FICE, autofluorescência e endocitoscopia. Meios como a magnificação, o NBI e o FICE já têm o seu emprego bem difundido. Com estes, já é possível caracterizar aspectos específicos das lesões.

Apesar de todo o novo arsenal propedêutico disponível, a dificuldade ainda está em detectar as lesões, notadamente as menores, as planas e as deprimidas, que foram descritas inicialmente pelos japoneses. Elas podem ter componente de malignidade maior e mais veloz, independente do tamanho. Os conhecimentos que se fizeram no campo da genética também foram fundamentais. Não mais se restringiu a carcinogênese à seqüência adenoma-câncer, onde a mutação do gene APC é imprescindível e se desvendou vias alternativas, como a instabilidade de microssatélites e a via do fenótipo metilador das ilhas de CpG.

Obviamente, estas teorias têm lacunas, mas procurar entendê-las facilita e orienta os programas de rastreamento. Ter ciência que a via da instabilidade de satélites está presente predominantemente nas lesões do cólon direito, que a via do fenótipo metilador está na degeneração das

lesões serrateis, que acomete, sobretudo, pacientes idosos do sexo feminino orienta e define áreas que exigem mais atenção por parte do médico examinador.

O objetivo do trabalho foi comparar a colonoscopia convencional com a cromoscopia e os métodos de cromoscopia virtual, no caso o NBI. Na literatura, ainda há poucos trabalhos que tratam sobre o tema. Muitos fatores que suscitaram críticas em trabalhos similares ao realizado – como: preparo inadequado, indicações variadas, grupos etários distintos, característica clínicas da indicação, fatores de riscos e genéticos, história prévia de CCR, presença de doença inflamatória, enterorragia, suboclusão e obesidade – foram considerados como critérios de exclusão, buscando uniformizar os grupos³⁹. Foram selecionados somente indivíduos considerados de risco moderado para o CCR.

Para evitar crítica com relação ao tempo de exame, adotaram-se vários cuidados. Nenhum paciente foi submetido a dois métodos, como descrito na grande maioria dos trabalhos similares (*back to back, tandem colonoscopy*). Tempo maior que 10 minutos para alcançar o ceco também foi critério de exclusão. Além da preocupação em não submeter o doente a risco maior pela demora no exame, outro aspecto levado em conta para valorizar o tempo de exame foi o cansaço do endoscopista, que poderia levar à menor atenção no cólon esquerdo. A excelência do preparo foi outra exigência e a presença, mesmo em quantidade mínima, de restos fecais foi um outro fator que excluía o paciente do trabalho. Foi adotado o tempo de retirada mínimo de oito minutos.

Barclay *et al.*⁴⁴ divulgaram que o tempo de retirada do aparelho, ceco-reto, maior ou igual a oito minutos elevava a detecção de adenomas para 37,8% contra 23,3% para tempos menores. Em todos os exames, o íleo terminal foi visualizado como critério de segurança de que o cólon direito foi examinado. Em muitos casos, se houvesse facilidade, a retroversão também foi realizada no ceco.

O grupo B, submetido à colonoscopia com NBI, tem diferença em relação ao IMC, maior em relação ao grupo-controle A e ao grupo da cromoscopia C. Mas a média do IMC oscilou entre 24 e 27, fugindo dos índices indicativos de obesidade. Meta-análise recente revelou que o risco para o CCR, se comparado com indivíduos com IMC menor que 23 é 14% maior com indivíduos para os com IMC entre 23% e 24,5%, 19% para IMC entre 24,5 e 27,4, 24% para IMC entre 27,5 e 29,9% e 41% para IMC maior que 30¹⁵⁶. Os grupos A, B e C estão na mesma faixa de risco, de acordo com a meta-análise apresentada.

Os pacientes também não pertenciam a grupo de risco algum. Huneburg *et al.*¹⁵³ e Hurlstone *et al.*¹⁵⁷ fizeram trabalhos semelhantes, mas com pacientes HNPCC. Takayuki¹⁵⁸ fez o mesmo em pacientes com retocolite ulcerativa. Além dos fatores de risco, HNPCC e RCUI nestes trabalhos, o paciente foi submetido a dois métodos na mesma data. No trabalho de Huneburg *et al.*¹⁵³, o tempo ceco-retal médio foi de $7,6 \pm 2,5$ minutos para a colonoscopia convencional, $9,6 \pm 4,3$ minutos para o exame com NBI e de $18,0 \pm 7,5$ minutos para o exame com cromoscopia¹⁵⁷. Na casuística do presente trabalho, os tempos de retirada nos três grupos foram

similares, sem diferença estatística (médias de 9,73 minutos para os casos-controle, 9,97 para os casos com NBI e 11,38 para a cromoscopia difusa).

No trabalho de Stoffel *et al.*¹⁵⁹, que compararam a cromoscopia com a colonoscopia convencional verifica-se maior detecção de lesões menores que 5 mm (27%). Os autores ressaltam que o exame com cromoscopia foi realizado em tempo bem maior se comparado à colonoscopia convencional. As lesões menores foram localizadas sobretudo no cólon direito, mas sem diferença estatística entre os grupos. As lesões menores que 5 mm representam 76,30% da nossa estatística, sem diferença estatística entre os métodos e para o cólon direito. A sensibilidade é maior para as lesões menores ou iguais a 5 mm no grupo da cromoscopia comparada ao NBI e ao grupo-controle, com taxas de 81,70%, 72,30% e 63,70% respectivamente, sem significância estatística.

Em 2007, Brown *et al.*²² publicaram uma meta-análise de quatro trabalhos, onde a cromoscopia foi comparada à colonoscopia convencional na detecção de pólipos. No grupo submetido à cromoscopia identificaram-se 50% mais pacientes com pelo menos uma lesão adenomatosa ou câncer comparado ao grupo-controle da colonoscopia convencional. Assim, percebe-se forte evidência de que a cromoscopia aumenta a detecção de lesões neoplásicas.

Lapalus *et al.*¹⁵¹ mostraram que a cromoendoscopia identificava um grande número de pacientes com múltiplos adenomas (três ou mais), mas a diferença não era significativa comparada ao grupo-controle, diferente dos trabalhos de Hurlstone *et al.*¹⁶⁰ e de Brooker *et al.*¹⁵², que evidenciaram

diferenças com valor estatístico. O trabalho de Lapalus *et al.*¹⁵¹ ressalta o fato de a cromoscopia identificar principalmente lesões menores e adenomatosas do lado direito do cólon, pois limitou o estudo a este segmento.

Devido ao risco de degeneração maligna destas lesões, estudos de *follow-up* longos são necessários para determinar se estes achados têm valor na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade por CCR. Neste trabalho foram encontrados 59% de pacientes com três ou mais adenomas. Nos grupos, isto representou um total de 20,8% de pacientes no grupo-controle, 24,10% no grupo com NBI e 32,60% no grupo da cromoscopia; vale assinalar que não existe aqui diferença estatística.

Semelhante aos dados descritos por Lapalus¹⁵¹ e Le Rhun *et al.*¹⁶¹, proporcionalmente identificou-se maior número de adenomas com a cromoscopia, comparados à colonoscopia convencional. Mas, estatisticamente, as diferenças não foram significativas.

Brooker *et al.*¹⁵², comparando a cromoscopia e o método convencional encontraram a média no achado de lesões de 2,06 e 0,81, Hurlstone *et al.*⁷⁰ de 1,44 e 0,78, Lapalus *et al.*¹⁵¹ de 1,54 e 1,05 e Le Rhun *et al.*¹⁸⁵ de 1,74 e 1,05. Aqui foram encontradas médias de 1,36 e 1,50, respectivamente.

Cabe lembrar que, com exceção do presente trabalho, os outros os pacientes foram submetidos a dois métodos de exame. Quando os trabalhos comparam a colonoscopia convencional com a colonoscopia com NBI, ou métodos similares como FICE da Fujinon, os dados são ainda controversos. Rex *et al.*³³ não detectaram mais lesões e/ou mais adenomas com o NBI, o que é endossado por Adler *et al.*¹²⁷.

Trabalhos como os de Rastogi *et al.*¹⁴³ divergem e indicam maior número de lesões com NBI. Em 40 pacientes submetidos às duas técnicas, os autores diagnosticaram 51 lesões não vistas à técnica convencional. Aqui foram evidenciadas 1,36 e 1,23 lesões na colonoscopia convencional e com NBI, respectivamente. Alguns autores argumentam que a acurácia do diagnóstico com NBI e/ou métodos similares deve-se, ainda, à curva de aprendizado.

Há alguns aspectos técnicos desfavoráveis ao NBI, como a perda de luminosidade e a exigência de preparo excelente, que podem colaborar para perdas com o método. Sabe-se que para melhorar a acurácia, é preciso maior aproximação da mucosa^{162,141}.

Proporcionalmente, encontrou-se maior número de lesões planas (Paris 0–II) no cólon direito com os métodos de cromoscopia e NBI quando comparado com a colonoscopia convencional: 63,3%, 57,1% e 50%, respectivamente. A aplicação dos cálculos estatísticos não revelou significância. Isto coincide com os dados apresentados por Rex *et al.*³³, Adler *et al.*¹²⁷ e Stoffel *et al.*¹⁵⁹. Adler *et al.*¹²⁷ em um total de 401 pacientes, detectaram adenomas com maior frequência no grupo NBI (23%) do que no grupo-controle (17%); no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,129$). Estudo randomizado realizado por Rex *et al.*³³, que compararam a colonoscopia com o NBI, não revelou diferença nas taxas de detecção de adenoma entre os dois grupos.

Nesta casuística, com o NBI foram descobertas, proporcionalmente, mais lesões planas e neoplásicas, se comparadas às lesões planas e não

neoplásicas em relação à cromoscopia e à colonoscopia convencional, 85,7, 67,9 e 41,7, respectivamente. Estes dados não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Machida *et al.*¹³⁹, comparando esta técnica com cromoendoscopia convencional para diferenciar as lesões neoplásicas das não neoplásicas, demonstraram em 34 lesões sensibilidade de 100% e especificidade de 75%. Os resultados foram similares, mas superiores ao método convencional (sensibilidade 83% especificidade 44%).

Sano *et al.*¹⁴² observaram com a técnica de NBI a presença ou ausência de rede vascular nas lesões de cólon e obtiveram acurácia geral de 95,3%, sensibilidade de 96,4% e especificidade de 92,3% no diagnóstico de lesões neoplásicas e não neoplásicas. Na nossa casuística, a cromoscopia revelou-se superior ao NBI e à colonoscopia convencional, com taxas de concordância de 84,2%, 78,7% e 72,5%, respectivamente.

Todos os trabalhos têm dados semelhantes, inconclusivos, assim como o nosso, na indicação de uma metodologia. Apesar de todo o avanço tecnológico, da melhor compreensão dos mecanismos da carcinogênese, da aceitação maior dos métodos e rastreamento e da segurança na realização dos exames, é indispensável que os cuidados básicos de indicação, preparo e tempo adequado para o exame não sejam abandonados. Estes sim têm direta relação para o sucesso do exame, asseguram a sua indicação nos programas de rastreamento, contribuindo, pois, para reduzir os índices de incidência e mortalidade do câncer do cólon e reto.

6 CONCLUSÕES

Não houve diferença estatística entre os 181 pacientes examinados e os 143 pacientes com lesões quanto aos dados gerais, nem com relação ao número relativo e ao tamanho das lesões.

As lesões neoplásicas apresentam-se, quanto ao fator tamanho, maiores quando comparadas às não neoplásicas, com significância estatística.

A concordância entre a hipótese diagnóstica colonoscópica e a histologia é maior no grupo C (cromoscopia convencional – concordância “boa”, de acordo com o coeficiente kappa de Cohen).

Proporcionalmente, a cromoscopia detecta maior número de lesões, maior número de neoplasias e lesões menores, mas sem diferença estatística significativa.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do projeto

São Paulo, 27 de abril de 2007.

Ilmo(a). Sr(a).

Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno Pereira

Divisão de Clínica Cirúrgica

Hospital Universitário

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “*A importância da colonoscopia com cromoscopia difusa no rastreamento das lesões planas, elevadas e deprimidas de colon e reto*” - **Co-Autor(es):** Edmar Tafner – **Registro CEP-HU/USP:** 703/06 – **SISNEP/CAAE:** 0012.0.198.015-07

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 27 de abril de 2007, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, item IX.2 letra c.

O primeiro relatório está previsto para **27 de abril de 2008**.

Atenciosamente,


Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você será submetido ao exame chamado colonoscopia longa indicado pelo seu médico e está sendo convidado a participar do estudo "A COLONOSCOPIA COM E SEM AUXÍLIO DE MÉTODOS DE CROMOSCOPIA NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PLANAS, DEPRIMIDAS E ELEVADAS DO CÓLON E RETO".

O avanço na área da saúde ocorre através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo é demonstrar como o simples uso da cromoscopia - Coloração Difusa do Colón usando um corante de superfície, não absorvível e sem efeitos colaterais chamado índigo carmin - pode propiciar melhor diagnóstico das lesões, sem prejuízo, sem aumentar risco no seu procedimento. O único inconveniente é aumentar em alguns minutos o tempo de exame. Não será feito nenhum procedimento que lhe traga desconforto ou risco à sua vida. As primeiras evacuações pós-exame podem ter coloração azulada.

Você poderá ter todas as informações e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, _____,
li e ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

Eu concordo em participar do estudo.

São Paulo, ____/____/____.

 Assinatura do voluntário (ou responsável legal)
 Nº Doc. Identidade _____

 Assinatura do pesquisador responsável

 Assinatura do pesquisador orientador

Em caso de dúvida você pode entrar em contato com:
Endoscopia HU: (11) 3091-9308 ou 3091-9473
Celular do médico responsável - Edmar Tafner: (11) 7283-3586

CEP-HU/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - Cidade Universitária
05508-900 - São Paulo - SP - Tel. 3091-9457 - Fax: 3091-9452

Anexo C - Dados completos da casuística

Grupo Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	Idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
A	AFT	1	M	54	82	1,8	25,31	N	D	A	5	E	Is	AD	S	HP	N
A	AFT	2	M	54	82	1,8	25,31	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	HP	N
A	AFT	3	M	54	82	1,8	25,31	N	E	D	3	E	Is	HP	N	HP	N
A	AFT	4	M	54	82	1,8	25,31	N	E	S	3	E	Is	HP	HP	HP	N
A	APC	5	M	66	74	1,63	27,85	S	D	C	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	APC	6	M	66	74	1,63	27,85	S	E	S	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
A	APC	7	M	66	74	1,63	27,85	S	E	R	5	E	Is	AD	S	HP	N
A	APC	8	M	66	74	1,63	27,85	S	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
A	AS	9	M	58	73	1,73	24,39	S	D	A	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	AS	10	M	58	73	1,73	24,39	S	E	R	4	E	Is	AD	S	ADL	S
A	BNK	11	M	56	85	1,76	27,44	N	E	S	10	E	Is	AD	S	ADL	S
A	CAP	12	M	57	118	1,75	38,53	N	D	T	7	E	Is	AD	S	HP	N
A	CAP	13	M	57	118	1,75	38,53	N	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
A	CACM	14	F	50	79	1,64	29,37	N	D	T	4	E	Is	AD	S	PC	N
A	CACM	15	F	50	79	1,64	29,37	N	D	T	4	E	Is	HP	N	PC	N
A	CACM	16	F	50	79	1,64	29,37	N	E	D	6	E	Is	AD	S	HP	N
A	CACM	17	F	50	79	1,64	29,37	N	E	D	6	E	Is	HP	N	PC	N
A	CJJ	18	M	50	90	1,79	28,09	S	D	T	3	E	Is	HP	N	HP	N
A	CJJ	19	M	50	90	1,79	28,09	S	E	S	5	E	Is	HP	N	PC	N
A	CF	20	M	71	65	1,7	22,49	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	CF	21	M	71	65	1,7	22,49	N	E	S	5	E	Is	HP	N	ADL	S
A	CAM	22	M	55	78	1,77	24,90	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	CAM	23	M	55	78	1,77	24,90	N	E	D	10	E	Isp	AD	S	ADL	S
A	CMA	24	F	53	61	1,6	23,83	S	E	S	10	E	Is	AD	S	ADL	S
A	CFM	25	M	71	67	1,8	20,68	N	E	S	4	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	CFM	26	M	71	67	1,8	20,68	N	E	S	4	P	Ila	HP	N	ADL	S
A	DEPH	27	F	70	90	1,65	33,06	N	D	A	20	E	Ip	AD	S	ADL	S
A	DEPH	28	F	70	90	1,65	33,06	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	PC	N
A	DEPH	29	F	70	90	1,65	33,06	N	E	S	5	P	Ila	HP	N	PC	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
A	DRF	30	16	M	60	72	1,65	26,45	S	D	A	2	E	Is	HP	N	ADL	S
A	DRF	31	16	M	60	72	1,65	26,45	S	D	A	2	E	Is	HP	N	ADL	S
A	DRF	32	16	M	60	72	1,65	26,45	S	D	T	10	E	Is	AD	S	ADL	S
A	DRF	33	16	M	60	72	1,65	26,45	S	D	T	10	E	Is	AD	S	ADL	S
A	DRF	34	16	M	60	72	1,65	26,45	S	E	D	5	E	Is	HP	N	ADL	S
A	DRF	35	16	M	60	72	1,65	26,45	S	E	D	5	E	Is	HP	N	ADL	S
A	DRF	36	16	M	60	72	1,65	26,45	S	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	ECG	37	18	F	66	65	1,72	21,97	N	D	T	5	E	Is	HP	N	PC	N
A	HFO	38	19	F	57	55	1,63	20,70	N	D	T	5	E	Is	HP	N	PC	N
A	IMFL	39	20	F	75	62	1,67	22,23	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	IFV	40	21	F	65	88	1,61	33,95	N	E	S	5	P	Ila	AD	S	PC	N
A	KMST	41	22	F	61	76	1,7	26,30	N	D	A	3	E	Is	AD	S	ADL	S
A	KMST	42	22	F	61	76	1,7	26,30	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	KMST	43	22	F	61	76	1,7	26,30	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	JACN	44	24	M	64	75	1,76	24,21	N	D	A	5	E	Is	AD	S	PC	N
A	JACN	45	24	M	64	75	1,76	24,21	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	HP	N
A	JES	46	25	M	50	90	1,8	27,78	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	JES	47	25	M	50	90	1,8	27,78	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	JES	48	25	M	50	90	1,8	27,78	N	E	S	3	E	Is	AD	S	ADL	S
A	JES	49	25	M	50	90	1,8	27,78	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HLF	N
A	JRJ	50	26	M	61	75	1,76	24,21	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	JRJ	51	26	M	61	75	1,76	24,21	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	JRJ	52	26	M	61	75	1,76	24,21	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	JRJ	53	26	M	61	75	1,76	24,21	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	MHS	54	28	M	54	71	1,68	25,16	S	D	T	15	E	Ip	AD	S	ADL	S
A	MHS	55	28	M	54	71	1,68	25,16	S	E	D	7	P	Ila+Ilc	AD	S	ADM	S
A	MMNM	56	30	F	50	63	1,64	23,42	N	E	S	10	E	Isp	AD	S	ADL	S
A	MMP	57	31	F	70	70	1,55	29,14	N	D	T	7	E	Is	AD	S	HP	N
A	MMP	58	31	F	70	70	1,55	29,14	N	E	S	10	E	Isp	AD	S	ADL	S

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
A	NGR	59	33	F	72	67	1,56	27,53	N	D	T	7	E	Is	AD	S	ADL	S
A	NGR	60	33	F	72	67	1,56	27,53	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	HP	N
A	NMVA	61	34	F	61	65	1,6	25,39	N	D	T	7	E	Is	AD	S	ADL	S
A	NF	62	35	F	50	51	1,6	19,92	S	D	C	10	P	LST	AD	S	HP	N
A	NF	63	35	F	50	51	1,6	19,92	S	D	A	3	P	Ila	AD	S	HP	N
A	NF	64	35	F	50	51	1,6	19,92	S	D	T	6	E	Is	HP	N	HP	N
A	NF	65	35	F	50	51	1,6	19,92	S	D	T	6	E	Is	HP	N	HP	N
A	NF	66	35	F	50	51	1,6	19,92	S	E	D	4	E	Is	AD	S	HP	N
A	NF	67	35	F	50	51	1,6	19,92	S	E	R	4	E	Is	HP	N	HP	N
A	NLAJ	68	36	M	60	118	1,86	34,11	N	D	C	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	NLAJ	69	36	M	60	118	1,86	34,11	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	NLAJ	70	36	M	60	118	1,86	34,11	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	NLAJ	71	36	M	60	118	1,86	34,11	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
A	NLAJ	72	36	M	60	118	1,86	34,11	N	E	S	5	E	Is	AD	S	HP	N
A	NLAJ	73	36	M	60	118	1,86	34,11	N	E	S	5	E	Is	PC	N	HP	N
A	NMBR	74	37	F	62	80	1,65	29,38	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	NBB	75	38	M	50	72	1,72	24,34	N	E	S	3	E	Is	AD	S	HP	N
A	NBB	76	38	M	50	72	1,72	24,34	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
A	RCF	77	39	M	69	79	1,72	26,70	N	E	A	15	E	Ip	AD	S	ADL	S
A	RCF	78	39	M	69	79	1,72	26,70	N	D	T	10	P	Ila+IIC	AD	S	ADL	S
A	RCF	79	39	M	69	79	1,72	26,70	N	E	S	3	E	Is	HP	N	PC	N
A	RMRM	80	40	F	50	102	1,68	36,14	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S
A	RBS	81	41	M	68	70	1,63	26,35	N	D	T	3	E	Is	HP	N	ADL	S
A	RBS	82	41	M	68	70	1,63	26,35	N	D	T	3	E	Is	HP	N	ADL	S
A	RBS	83	41	M	68	70	1,63	26,35	N	E	S	5	E	Is	AD	S	HP	N
A	STK	84	42	F	68	52	1,57	21,10	N	E	S	9	P	Ila	AD	S	ADL	S
A	STK	85	42	F	68	52	1,57	21,10	N	E	S	9	P	Ila	AD	S	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
A	SFB	86	43	M	51	81	1,7	28,03	N	D	T	10	E	lsp	AD	S	ADL	S
A	SFB	87	43	M	51	81	1,7	28,03	N	E	D	8	E	ls	AD	S	ADL	S
A	SFB	88	43	M	51	81	1,7	28,03	N	E	R	5	E	ls	HP	N	HP	N
A	SRHS	89	44	F	53	81	1,76	26,15	N	D	T	3	P	lla	HP	N	HP	N
A	TDM	90	45	F	56	70	1,66	25,40	N	E	S	10	E	lsp	AD	S	ADL	S
A	WF	91	48	M	62	90	1,77	28,73	N	E	S	5	E	ls	AD	S	ADL	S
B	ANC	92	49	F	75	60	1,67	21,51	N	E	S	8	E	ls	AD	S	ADL	S
B	AP	93	50	F	75	64	1,65	23,51	N	E	R	3	E	ls	HP	N	HP	N
B	ANS	94	52	M	57	65	1,6	25,39	N	D	A	7	E	ls	AD	S	ADL	S
B	ANS	95	52	M	57	65	1,6	25,39	N	D	T	3	E	ls	AD	S	ADL	S
B	ANS	96	52	M	57	65	1,6	25,39	N	E	S	5	E	ls	AD	S	ADL	S
B	CAP	97	54	M	57	118	1,75	38,53	N	D	T	7	E	ls	AD	S	HP	N
B	CAP	98	54	M	57	118	1,75	38,53	N	E	S	5	E	ls	AD	S	HP	N
B	CVM	99	55	M	64	75	1,68	26,57	N	D	C	10	E	ls	AD	S	ADM	S
B	CVM	100	55	M	64	75	1,68	26,57	N	D	T	6	E	ls	AD	S	ADM	S
B	CVM	101	55	M	64	75	1,68	26,57	N	D	T	6	E	ls	AD	S	ADL	S
B	CVM	102	55	M	64	75	1,68	26,57	N	D	T	6	E	ls	AD	S	ADL	S
B	CVM	103	55	M	64	75	1,68	26,57	N	E	D	5	E	ls	AD	S	PC	N
B	CVM	104	55	M	64	75	1,68	26,57	N	E	R	3	E	ls	HP	N	HP	N
B	CMPM	105	56	F	54	77	1,54	32,47	N	E	D	4	P	lla	HP	N	HP	N
B	GJLA	106	59	M	71	62	1,6	24,22	N	E	S	10	E	ls	AD	S	ADL	S
B	IMP	107	60	F	58	85	1,7	29,41	N	E	S	7	E	ls	AD	S	HP	N
B	IFZ	108	61	F	50	59	1,58	23,63	N	E	D	7	P	lla	HP	N	HP	N
B	IFZ	109	61	F	50	59	1,58	23,63	N	E	S	5	P	lla	HP	N	HP	N
B	JCR	110	62	M	60	103	1,94	27,37	N	D	A	5	P	lla	AD	S	LC	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
B	JES	111	64	M	50	90	1,8	27,78	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
B	JES	112	64	M	50	90	1,8	27,78	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
B	JES	113	64	M	50	90	1,8	27,78	N	E	S	3	E	Is	AD	S	ADL	S
B	JES	114	64	M	50	90	1,8	27,78	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HLF	N
B	JBS	115	65	M	50	95	1,65	34,89	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
B	MAS	116	67	M	70	63	1,48	28,76	N	D	A	7	P	Ila	AD	S	ADL	S
B	MZS	117	67	M	70	63	1,48	28,76	N	D	T	3	E	Is	AD	S	ADL	S
B	MZS	118	67	M	70	63	1,48	28,76	N	D	T	4	P	Ila	HP	N	HP	N
B	MAP	119	68	F	71	68	1,7	23,53	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
B	MAP	120	68	F	71	68	1,7	23,53	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
B	MAP	121	68	F	71	68	1,7	23,53	N	E	S	3	E	Is	AD	S	ADL	S
B	PGS	122	69	M	69	65	1,66	23,59	N	E	D	10	E	Ip	AD	S	PC	N
B	PGS	123	69	M	69	65	1,66	23,59	N	E	D	5	P	Ila	HP	N	PC	N
B	PGS	124	69	M	69	65	1,66	23,59	N	E	R	5	E	Is	HP	N	PC	N
B	RBS	125	70	M	68	70	1,63	26,35	N	D	A	5	E	Is	AD	S	ADL	S
B	RBS	126	70	M	68	70	1,63	26,35	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
B	RBS	127	70	M	68	70	1,63	26,35	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
B	SCG	128	71	M	50	68	1,64	25,28	N	E	S	5	E	Is	AD	S	HP	N
B	SCG	129	71	M	50	68	1,64	25,28	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
B	SCG	130	71	M	50	68	1,64	25,28	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
B	SCG	131	71	M	50	68	1,64	25,28	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
B	SMPD	132	72	F	57	69	1,55	28,72	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
B	SMPD	133	72	F	57	69	1,55	28,72	N	E	S	15	E	Isp	AD	S	ADM	S
B	RSHS	134	73	F	53	81	1,76	26,15	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
B	TSG	135	74	F	73	64	1,66	23,23	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
B	TSG	136	74	F	73	64	1,66	23,23	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
B	TSG	137	74	F	73	64	1,66	23,23	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	HP	N
B	VAE	138	77	F	58	78	1,62	29,72	N	D	T	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	AMP	139	78	F	55	80	1,9	22,16	N	D	T	5	E	Is	HP	N	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	AO	140	79	F	65	78	1,58	31,24	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	PC	N
C	AO	141	79	F	65	78	1,58	31,24	N	E	S	3	P	Ila	HP	N	PC	N
C	ANSS	142	80	M	50	114	1,79	35,58	S	E	R	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	APP	143	83	F	73	50	1,6	19,53	N	D	A	5	E	Is	HP	N	ADL	S
C	APP	144	83	F	73	50	1,6	19,53	N	D	A	5	E	Is	HP	N	ADL	S
C	APP	145	83	F	73	50	1,6	19,53	N	E	D	12	P	LST	AD	S	ADL	S
C	APP	146	83	F	73	50	1,6	19,53	N	E	R	3	P	Ila	AD	S	PC	N
C	AES	147	84	M	68	65	1,7	22,49	S	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	AES	148	84	M	68	65	1,7	22,49	S	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	AES	149	84	M	68	65	1,7	22,49	S	E	S	5	E	Is	HP	N	ADL	S
C	AMF	150	85	M	55	80	1,6	31,25	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	AMF	151	85	M	55	80	1,6	31,25	N	E	S	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	ALCS	152	86	F	69	65	1,6	25,39	S	D	T	5	P	Ila	AD	S	HP	N
C	ALCS	153	86	F	69	65	1,6	25,39	S	E	D	5	E	Is	AD	S	HP	N
C	ALCS	154	86	F	69	65	1,6	25,39	S	E	S	5	E	Is	AD	S	HP	N
C	BC	155	88	M	74	68	1,7	23,53	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	BC	156	88	M	74	68	1,7	23,53	N	E	D	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	BC	157	88	M	74	68	1,7	23,53	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	BC	158	88	M	74	68	1,7	23,53	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	CAP	159	89	M	57	118	1,75	38,53	N	E	D	5	E	Is	HP	N	PC	N
C	CAP	160	89	M	57	118	1,75	38,53	N	E	S	5	E	Is	HP	N	PC	N
C	CAP	161	89	M	57	118	1,75	38,53	N	E	R	5	E	Is	HP	N	PC	N
C	CCAMC	162	90	F	52	60	1,6	23,44	N	E	D	5	P	Ila	AD	S	PC	N
C	CGS	163	91	F	62	52	1,58	20,83	N	D	A	3	E	Is	HP	N	ADL	S
C	CGS	164	91	F	62	52	1,58	20,83	N	E	R	2	E	Is	AD	S	ADL	S
C	CGS	165	92	F	63	52	1,58	20,83	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	CGS	166	92	F	63	52	1,58	20,83	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	CMS	167	94	M	45	60	1,6	23,44	N	D	C	4	E	Is	AD	S	ADL	S
C	CMA	168	94	M	45	60	1,6	23,44	N	E	S	8	P	LST	AD	S	ADL	S
C	DF	169	96	M	75	65	1,7	22,49	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	DF	170	96	M	75	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	DF	171	96	M	75	65	1,7	22,49	N	D	T	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	DF	172	96	M	75	65	1,7	22,49	N	E	D	10	E	Is	HP	N	HP	N
C	DF	173	96	M	75	65	1,7	22,49	N	E	R	5	E	Is	HP	N	ADL	S
C	DZ	174	97	M	69	65	1,65	23,88	N	D	T	10	E	Is	AD	S	ADL	S
C	DZ	175	97	M	69	65	1,65	23,88	N	D	T	10	E	Is	AD	S	ADL	S
C	ESL	176	100	F	69	65	1,6	25,39	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
C	ESL	177	100	F	69	65	1,6	25,39	N	E	S	3	P	Ila	HP	N	HP	N
C	EKN	178	101	F	51	60	1,6	23,44	N	D	A	8	E	Is	AD	S	HAM	N
C	EKN	179	101	F	51	60	1,6	23,44	N	D	T	4	E	Is	AD	S	ADL	S
C	EKN	180	101	F	51	60	1,6	23,44	N	E	S	5	E	Isp	AD	S	ADM	S
C	EDC	181	103	F	55	60	1,6	23,44	N	D	A	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	EDC	182	103	F	55	60	1,6	23,44	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	ADL	S
C	EDC	183	103	F	55	60	1,6	23,44	N	E	D	5	P	Ila	HP	N	RC	N
C	EMCA	184	104	F	62	42	1,5	18,67	N	D	C	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	EMCA	185	104	F	62	42	1,5	18,67	N	E	R	20	E	Ip	AD	S	ADIM	S
C	ECP	186	105	F	66	60	1,64	22,31	N	D	A	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
C	ECP	187	105	F	66	60	1,64	22,31	N	D	T	6	E	Is	AD	S	ADL	S
C	ECP	188	105	F	66	60	1,64	22,31	N	D	T	6	E	Is	HP	N	HP	N
C	ECP	189	105	F	66	60	1,64	22,31	N	D	T	6	E	Is	HP	N	HP	N
C	ECP	190	105	F	66	60	1,64	22,31	N	E	D	3	E	Is	AD	S	RC	N
C	ECP	191	105	F	66	60	1,64	22,31	N	E	R	7	E	Is	HP	N	ADL	S
C	EAP	192	106	M	58	86	1,72	29,07	N	D	T	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	EAP	193	106	M	58	86	1,72	29,07	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	EAP	194	106	M	58	86	1,72	29,07	N	E	S	4	E	Is	HP	N	HLF	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	FC	195	109	M	64	70	1,73	23,39	S	D	C	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	FC	196	109	M	64	70	1,73	23,39	S	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	FC	197	109	M	64	70	1,73	23,39	S	E	D	8	E	Is	AD	S	HP	N
C	FC	198	109	M	64	70	1,73	23,39	S	E	S	12	E	Is	AD	S	ADL	S
C	FCF	199	110	M	61	70	1,75	22,86	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	FCF	200	110	M	61	70	1,75	22,86	N	E	S	10	E	Is	HP	N	LEO	N
C	FUK	201	111	M	68	58	1,6	22,66	N	E	D	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	GCR	202	112	F	65	65	1,65	23,88	S	D	A	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	GCR	203	112	F	65	65	1,65	23,88	S	D	T	7	P	Ila	AD	S	ADM	S
C	GCR	204	112	F	65	65	1,65	23,88	S	E	D	3	E	Is	AD	S	HP	N
C	GCR	205	112	F	65	65	1,65	23,88	S	E	D	3	E	Is	AD	S	HP	N
C	GCR	206	112	F	65	65	1,65	23,88	S	E	S	5	E	Is	AD	S	HP	N
C	GCR	207	112	F	65	65	1,65	23,88	S	E	S	5	E	Is	AD	S	HP	N
C	GAF	208	113	M	66	72	1,68	25,51	N	D	A	3	E	Is	HP	N	ADL	S
C	GAF	209	113	M	66	72	1,68	25,51	N	E	R	2	E	Is	HP	N	HP	N
C	GAF	210	113	M	66	72	1,68	25,51	N	E	R	2	E	Is	HP	N	HP	N
C	GAF	211	113	M	66	72	1,68	25,51	N	E	R	2	E	Is	HP	N	HP	N
C	GS	212	114	F	75	65	1,65	23,88	N	D	C	20	P	LST	AD	S	ADM	S
C	GS	213	114	F	75	65	1,65	23,88	N	D	A	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	GS	214	114	F	75	65	1,65	23,88	N	D	T	5	E	Is	AD	S	HP	N
C	HMM	215	115	M	56	70	1,65	25,71	N	D	A	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	KAMP	216	116	F	71	68	1,62	25,91	N	D	T	10	E	Is	AD	S	ADL	S
C	KAMP	217	116	F	71	68	1,62	25,91	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	IRG	218	118	F	57	73	1,53	31,18	N	D	A	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
C	IRG	219	118	F	57	73	1,53	31,18	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	IRG	220	118	F	57	73	1,53	31,18	N	E	R	3	P	Ila	AD	S	HP	N
C	IBM	221	119	F	73	70	1,7	24,22	N	D	T	15	E	Isp	AD	S	ADL	S
C	IBM	222	119	F	73	70	1,7	24,22	N	E	R	3	P	Ila	HP	N	HP	N
C	IBM	223	119	F	73	70	1,7	24,22	N	E	R	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	IBM	224	119	F	73	70	1,7	24,22	N	E	R	3	P	Ila	AD	S	ADL	S

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	IMOS	225	120	F	67	50	1,6	19,53	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	IMOS	226	120	F	67	50	1,6	19,53	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	IMOS	227	120	F	67	50	1,6	19,53	N	E	S	5	E	Is	AD	S	PC	N
C	ISC	228	121	F	61	54	1,5	24,00	N	D	T	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	ISC	229	121	F	61	54	1,5	24,00	N	D	T	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	ISC	230	121	F	61	54	1,5	24,00	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	ISC	231	121	F	61	54	1,5	24,00	N	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	IFS	232	122	F	63	60	1,6	23,44	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	IFS	233	122	F	63	60	1,6	23,44	N	E	D	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	IFS	234	122	F	63	60	1,6	23,44	N	E	S	15	E	Is	AD	S	ADI	S
C	IAC	235	123	M	67	71	1,65	26,08	N	D	A	5	E	Is	HP	N	ER	N
C	IPS	236	124	F	65	49	1,65	18,00	S	E	S	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	IPS	237	124	F	65	49	1,65	18,00	S	E	R	5	E	Is	AD	S	HP	N
C	IS	238	125	M	60	92	1,72	31,10	N	D	T	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	IS	239	125	M	60	92	1,72	31,10	N	E	S	2	E	Is	AD	S	RC	N
C	JBL	240	126	F	74	55	1,5	24,44	N	D	A	12	P	Ila	AD	S	HP	N
C	JBL	241	126	F	74	55	1,5	24,44	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	JBL	242	126	F	74	55	1,5	24,44	N	E	D	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	JBL	243	126	F	74	55	1,5	24,44	N	E	S	7	E	Is	HP	N	HP	N
C	JEOG	244	127	F	54	65	1,65	23,88	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	JEOG	245	127	F	54	65	1,65	23,88	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	JEOG	246	127	F	54	65	1,65	23,88	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	JEOG	247	127	F	54	65	1,65	23,88	N	E	S	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	JEOG	248	127	F	54	65	1,65	23,88	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	JPL	249	128	F	69	75	1,5	33,33	N	D	C	5	P	Ila	AD	S	ADM	S
C	JPL	250	128	F	69	75	1,5	33,33	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	JPL	251	128	F	69	75	1,5	33,33	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	JPL	252	128	F	69	75	1,5	33,33	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	JJM	253	130	M	52	64	1,7	22,15	N	D	C	7	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	JJM	254	130	M	52	64	1,7	22,15	N	E	S	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	JJM	255	130	M	52	64	1,7	22,15	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	Idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	LHS	256	131	M	70	69	1,68	24,45	N	D	A	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	LHS	257	131	M	70	69	1,68	24,45	N	D	T	5	E	Is	HP	N	CL	N
C	LHS	258	131	M	70	69	1,68	24,45	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	LEFR	259	132	M	51	70	1,65	25,71	N	D	T	4	E	Is	HP	N	HP	N
C	LMM	260	133	F	59	60	1,6	23,44	N	D	C	10	P	Ila	AD	S	ADS	S
C	LMM	261	133	F	59	60	1,6	23,44	N	E	R	10	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	LPJ	262	135	M	69	60	1,65	22,04	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	LPJ	263	135	M	69	60	1,65	22,04	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	LPJ	264	135	M	69	60	1,65	22,04	N	E	D	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	LPJ	265	135	M	69	60	1,65	22,04	N	E	D	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	LPJ	266	135	M	69	60	1,65	22,04	N	E	S	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	LJG	267	136	M	58	80	1,8	24,69	S	D	A	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	LJG	268	136	M	58	80	1,8	24,69	S	D	A	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	LJG	269	136	M	58	80	1,8	24,69	S	D	T	5	P	Ila	AD	S	RC	N
C	LJG	270	136	M	58	80	1,8	24,69	S	E	S	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	LJG	271	136	M	58	80	1,8	24,69	S	E	R	8	E	Is	HP	N	HP	N
C	LCC	272	137	M	70	60	1,7	20,76	S	D	A	4	E	Is	HP	N	HP	N
C	LCC	273	137	M	70	60	1,7	20,76	S	D	A	15	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	LCC	274	137	M	70	60	1,7	20,76	S	D	T	15	P	Ila	AD	S	ADIM	S
C	LCC	275	137	M	70	60	1,7	20,76	S	E	D	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	LCC	276	137	M	70	60	1,7	20,76	S	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	LCN	277	138	F	58	75	1,54	31,62	N	D	T	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	LCN	278	138	F	58	75	1,54	31,62	N	E	D	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	LMS	279	139	F	55	62	1,63	23,34	N	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	MMM	280	140	M	66	70	1,72	23,66	N	D	C	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	MMM	281	140	M	66	70	1,72	23,66	N	E	D	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	MCZZ	282	141	F	66	60	1,63	22,58	N	E	D	5	P	Ila	AD	S	ADL	S

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	MGSV	283	142	F	58	60	1,7	20,76	N	D	C	3	E	Is	AD	S	ADL	S
C	MGSV	284	142	F	58	60	1,7	20,76	N	D	T	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	MGSV	285	142	F	58	60	1,7	20,76	N	D	T	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	MGSV	286	142	F	58	60	1,7	20,76	N	E	D	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	MMD	287	143	F	55	65	1,65	23,88	N	E	S	10	E	Is	HP	N	HP	N
C	MCP	288	144	F	64	64	1,64	23,80	S	D	C	8	E	Is	AD	S	ADL	S
C	MCP	289	144	F	64	64	1,64	23,80	S	E	S	10	E	Is	AD	S	ER	N
C	MMP	290	145	F	70	70	1,55	29,14	N	E	S	10	E	Isp	AD	S	ADL	S
C	MZSO	291	147	F	64	70	1,7	24,22	N	E	S	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	MC	292	148	F	55	68	1,6	26,56	N	D	C	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	MC	293	148	F	55	68	1,6	26,56	N	D	T	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	MC	294	148	F	55	68	1,6	26,56	N	D	T	5	E	Is	HP	N	ADL	S
C	MC	295	148	F	55	68	1,6	26,56	N	D	T	5	E	Is	HP	N	ADL	S
C	MC	296	148	F	55	68	1,6	26,56	N	D	T	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	MP	297	149	M	63	58	1,65	21,30	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	MFS	298	150	M	59	59	1,65	21,67	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	NGS	299	152	F	51	62	1,56	25,48	N	D	C	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	NGS	300	152	F	51	62	1,56	25,48	N	D	A	15	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	NGS	301	152	F	51	62	1,56	25,48	N	D	T	10	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	NGS	302	152	F	51	62	1,56	25,48	N	E	D	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	NRA	303	153	F	64	57	1,6	22,27	S	D	C	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	NRA	304	153	F	64	57	1,6	22,27	S	E	S	15	P	Ila	AD	S	ADM	S
C	NASS	305	154	F	65	90	1,6	35,16	N	D	T	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	NASS	306	154	F	65	90	1,6	35,16	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	NASS	307	154	F	65	90	1,6	35,16	N	E	S	10	E	Isp	AD	S	ADM	S
C	NMVA	308	155	F	61	65	1,6	25,39	N	D	T	7	E	Is	AD	S	ADL	S
C	NOM	309	156	F	64	70	1,7	24,22	N	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	NO	310	157	F	53	60	1,63	22,58	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	NO	311	157	F	53	60	1,63	22,58	N	E	S	12	E	Ip	HP	N	HP	N
C	NO	312	157	F	53	60	1,63	22,58	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	OPD	313	158	M	60	70	1,6	27,34	N	D	T	10	E	Is	AD	S	ADL	S
C	OPD	314	158	M	60	70	1,6	27,34	N	E	D	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	OPD	315	158	M	60	70	1,6	27,34	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	OPD	316	158	M	60	70	1,6	27,34	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	OPD	317	158	M	60	70	1,6	27,34	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	OPD	318	158	M	60	70	1,6	27,34	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	OC	319	159	M	62	75	1,7	25,95	N	D	T	4	P	Ila	AD	S	PC	N
C	OC	320	159	M	62	75	1,7	25,95	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	OC	321	159	M	62	75	1,7	25,95	N	E	S	6	E	Is	AD	S	ADL	S
C	OC	322	159	M	62	75	1,7	25,95	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	ORS	323	161	M	53	70	1,65	25,71	S	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	ORS	324	161	M	53	70	1,65	25,71	S	E	D	10	E	Isp	AD	S	ADL	S
C	ORS	325	161	M	53	70	1,65	25,71	S	E	S	10	E	Isp	AD	S	ADL	S
C	PAM	326	162	M	70	65	1,68	23,03	N	D	A	5	E	Is	HP	N	HLF	N
C	PAM	327	162	M	70	65	1,68	23,03	N	D	T	7	E	Isp	AD	S	ADL	S
C	PAM	328	162	M	70	65	1,68	23,03	N	D	T	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	PSP	329	163	M	71	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	PSP	330	163	M	71	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	PSP	331	163	M	71	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	PSP	332	163	M	71	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	PSP	333	163	M	71	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	PSP	334	163	M	71	65	1,7	22,49	N	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	PSP	335	163	M	71	65	1,7	22,49	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	PLC	336	164	M	54	65	1,65	23,88	S	D	C	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	PLC	337	164	M	54	65	1,65	23,88	S	D	A	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	PLC	338	164	M	54	65	1,65	23,88	S	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	PMS	339	165	M	62	70	1,73	23,39	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	PMS	340	165	M	62	70	1,73	23,39	N	E	S	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	PLB	341	166	M	58	15	1,75	4,90	N	D	T	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	PLB	342	166	M	58	15	1,75	4,90	N	E	D	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	PLB	343	166	M	58	15	1,75	4,90	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADM	S
C	RPS	344	169	F	68	65	1,65	23,88	N	E	D	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	RAIB	345	170	M	50	70	1,67	25,10	N	D	C	7	P	Ila	HP	N	HP	N
C	RAIB	346	170	M	50	70	1,67	25,10	N	D	A	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	RAIB	347	170	M	50	70	1,67	25,10	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ER	N
C	RAIB	348	170	M	50	70	1,67	25,10	N	E	S	3	P	Ila	HP	N	HP	N
C	RAS	349	171	F	62	80	1,66	29,03	N	D	C	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	RAS	350	171	F	62	80	1,66	29,03	N	D	T	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	RAS	351	171	F	62	80	1,66	29,03	N	D	T	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	RAS	352	171	F	62	80	1,66	29,03	N	E	R	5	P	Ila	AD	S	HP	N
C	RMJP	353	172	F	67	70	1,7	24,22	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	ADL	S
C	RMJP	354	172	F	67	70	1,7	24,22	N	D	T	3	P	Ila	HP	N	PC	N
C	SM	355	173	F	62	70	1,65	25,71	N	D	A	3	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	SMAA	356	173	F	62	70	1,65	25,71	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	SCG	357	175	M	50	68	1,64	25,28	N	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	SCG	358	175	M	50	68	1,64	25,28	N	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	SCG	359	175	M	50	68	1,64	25,28	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	SCG	360	175	M	50	68	1,64	25,28	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	SCG	361	175	M	50	68	1,64	25,28	N	E	R	3	E	Is	HP	N	HP	N
C	SIS	362	176	F	63	68	1,68	24,09	S	D	A	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	SIS	363	176	F	63	68	1,68	24,09	S	D	T	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	SIS	364	176	F	63	68	1,68	24,09	S	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	SIS	365	176	F	63	68	1,68	24,09	S	E	S	5	E	Is	HP	N	HP	N

Continua

Continuação

Grupo	Pac.	Ordem	Nº Pac	Sexo	idade	Peso	Altura	IMC	Tabag.	Hemicol.	Segmento	Tamanho	Forma	Forma P	Diag.	Neo D	Histopat.	Neo H
C	UGC	366	177	M	65	70	1,72	23,66	N	E	D	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	UGC	367	177	M	65	70	1,72	23,66	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADM	S
C	UGC	368	177	M	65	70	1,72	23,66	N	E	R	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	VNC	369	178	M	62	72	1,65	26,45	S	D	C	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	VNC	370	178	M	62	72	1,65	26,45	S	D	A	7	P	Ila	AD	S	FUL	N
C	VP	371	179	M	63	60	1,65	22,04	S	D	A	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	VP	372	179	M	63	60	1,65	22,04	S	D	T	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	VP	373	179	M	63	60	1,65	22,04	S	E	D	5	E	Is	HP	N	HP	N
C	VLPS	374	180	F	53	69	1,6	26,95	N	D	C	5	P	Ila	AD	S	ADL	S
C	VLPS	375	180	F	53	69	1,6	26,95	N	D	T	5	P	Ila	HP	N	HP	N
C	VLPS	376	180	F	53	69	1,6	26,95	N	E	S	5	E	Is	HP	N	PC	N
C	ZSM	377	181	F	65	70	1,6	27,34	N	D	T	4	E	Is	AD	S	ADL	S
C	ZSM	378	181	F	65	70	1,6	27,34	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S
C	ZSM	379	181	F	65	70	1,6	27,34	N	E	S	5	E	Is	AD	S	ADL	S

Pac = paciente; IMC = índice de massa corpórea; Tabg. = tabagismo; Hemicol. = hemicolon; Diag. = diagnóstico; Neo = neoplasia; D = Direito; E = Esquerdo; Histopat. = histopatologia; H = hipótese diagnóstica

Anexo D - Registro Colonoscopia

Nome: _____ Idade: _____

Matrícula: _____ Data do exame: ____/____/____ Sexo: M F Fumante: S N Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____**Motivo do Exame**Constipação Diarréia Alteração do ritmo intestinal Dor abdominal **Sangue nas fezes**Vivo No papel Enterroragia No período menstrual Melena **Antecedentes de CA de cólon e reto – pais irmãos avós tios primos:** _____**Antecedentes de CA de mama pais irmãos avós tios primos:** _____**Antecedentes de CA de ovário pais irmãos avós tios primos:** _____**Anemia a esclarecer:** _____**Pólipos em exames anteriores:** _____**Familiares em primeiro grau com pólipos:** _____**Seguimento de doença inflamatória:** RCUI Doença de Chron **Colonoscopia anterior:** _____

Doenças associadas: _____

Cirurgias Anteriores: _____

Medicação em uso: _____

Preparo com: _____

Reto - Ceco: _____

Ceco - Reto: _____

Sedação: _____

Achados sem coloração: _____

Achados com coloração: _____

Anatomia patológica dos achados: _____

Fotos Nº: _____

Anexo E - Submissão do artigo

Brewer Editorial System TM - Windows Internet Explorer
<http://ees.elsevier.com/gie/default.asp>

Arquivo Editar Exibir Favoritos Ferramentas Ajuda
 Norton • Google • emTM

Plataforma Lattes • Plataforma Lattes • Richa Cica - Não quebre ... ligZone.com ligZaw Puzi...
<http://www.google.com.br/> [emTM](http://www.google.com.br/emTM) [Brewer Editorial Syste...](http://www.google.com.br/emTM)

GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY Contact us Help ?
 home | main menu | submit paper | guide for authors | register | change details | log out
 Usernames: 118693
 Roles: Autor

» Live TrainingDesk session on: Find Reviewers Tool in EES
 » Register for our 24th November or 2nd December sessions [here](#)

Version: EES 2010.2

Submissions Being Processed for Author Edmar Tafner, M.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
		COLONOSCOPY MAKING OR NOT USE OF CHROMOSCOPY METHODS ON THE DIAGNOSIS OF FLAT, DEPRESSED AND AUGMENTED COLORECTAL LESIONS	11/25/2010	11/25/2010	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

[Help](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms and Conditions](#)

© 2006 - 2010 Elsevier BV

9 REFERÊNCIAS

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al., editors. *SEER Cancer statistics review, 1975-2004*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2007. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/>. Acesso em 10 out 2008.
2. Gatalica Z, Torlacovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam Cancer*. 2008;7:15-26.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa/2010-Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
4. Conselho Federal de Medicina (BR). Resolução CFM n. 1.886/2008, de 13 de novembro de 2008. Dispõe sobre as normas mínimas para o funcionamento de consultórios médicos e dos complexos cirúrgicos para procedimentos com internação de curta permanência. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF). 2008 21 nov.
5. Parkin DM, Bray F, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
6. Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology*. 2010;138:2115-26.

7. Gellad ZF, Provenzale D. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact. *Gastroenterology*. 2010;138:2177-90.
8. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424-5.
9. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1688-94.
10. Global cancer facts & figures. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2007.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Screening for colorectal cancer - United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:116-21.
12. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Ntl Cancer Inst*. 1997;89:1406-22.
13. Morrison AS. Screening. In: Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 499-518.
14. Goulart AC, Benseñor IJM, Aguiar Júnior S. Pacientes de risco: prevenção primária e secundária em CCR. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Junior S, Lopes A, editores. *Câncer de cólon, reto e ânus*. São Paulo : Lemar&Tecmedd; 2005. p. 23-42.

15. Lambert R, Curado MP. Rastreamento em câncer: um modelo para o câncer colorretal. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2008;27:76-81.
16. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:89-95.
17. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology.* 2007;133:1077-85.
18. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2008;359:1218-24.
19. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al.; The Polyp Prevention Trial Study Group. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2000;342:1149-55.
20. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. For the PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355:885-95.
21. Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. *Bull World Health Organ.* 1990;68:655-65.

22. Brown SR, Baraza W, Hurlstone P. *Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; issue 4. Acesso em: <<http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab006439.html>>. Acesso em 10 out 2008.
23. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American cancer society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. Also: update 2001 - testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:38 -75.
24. Winawer SJ, Fletcher RH, Rex D, Bond J, Burt R, Ferruci J. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544 -60.
25. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection. A consensus update by the American Cancer Society and the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2006;130:1865-71.
26. Rex DK, Johson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of The American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterology*. 2000; 95:868-77.

27. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:130-60.
28. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: A review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58(3):161-79.
29. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(1):27-41.
30. Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Pietroiusti M. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the italian registry. Italian Registry of familial polyposis writing committee. *Semin Surg Oncol.* 1994;10(3):225-34.
31. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopy withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355:2533-41.
32. Bleiker EM, Menco FH, Tall BG, et al. Screening behavior of individuals at high risk for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2006;130:665-71.
33. Rex D, Petrini JM, Baron TH, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:S16.

34. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, et al. Colorectal cancer screening. Health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med.* 2006;137:132-41.
35. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:494-9
36. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society task force on colorectal cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology.* 2006;130:1872-85.
37. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from CRC. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med.* 1995;(16):1741-8.
38. Winauer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The nacional polyp study workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977-81.
39. Gary R. Screening colonoscopy for CRC : imperfect but still essential. *Gastroenterology.* 2009;136;1827-37.
40. Baxter NN, Goldwasser M A, Paszat L F, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2009;150:1-8

41. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy. A systematic review. *Am J Gastroenterology*. 2006;101:343-50.
42. Bressler B, Paszat LF, Vinden C, Li C, He J, Rabeneck L. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer. A population-based analysis. *Gastroenterology*. 2004;127:452-6.
43. Birkner B. Quality assurance for screening colonoscopies. *Gastroenterology*. 2008; 46:543-4.
44. Barclay RL, Vicari J, Greenlaw R. Effect of a time-dependent colonoscopy withdrawal protocol on adenoma detection during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1091-8
45. Morson BC, Bussey HJR, Samoorian S. Policy of local excision for early cancer of the colorectum. *Gut*. 1977; 18:1045-50.
46. Morson BC. Association of surgeons of great Britain and Ireland. Precancerous and early malignant lesions of large intestine. *Br J Surg* 1968;55:725-31.
47. Morson BC. Evolution of cancer of colon and rectum. *Cancer*. 1974;34:845-9.
48. Morson BC. Genesis of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol*. 1976;5:505-25.

49. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut*. 1984;25:437-44.
50. Morson BC. The polyp story. *Postgrad Med J*. 1984;60:820-4.
51. Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. *J Clin Radiology*. 1984;35: 425-31.
52. Morson BC, Bussey HJR. Magnitude of risk for cancer in patients with colorectal adenomas. Adenoma surveillance. *Br J Surg*. 1985;72:S23-8.
53. Morson BC. Histological criteria for local excision. Local excision for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1985;72 Supl:S53-58.
54. Morson BC, Bussey HJR. Predisposing causes of intestinal cancer; 1970. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
55. Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al. Small "flat adenoma" of large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(11):847-51.
56. Kudo S, Kashida H, Tamura T, et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg*. 2000;24(9):1081-90.

57. Naoyuki U, Muto T, Kawamura YJ, Watanabe T, Nakajima T, Nagawa H. Superficial depressed early carcinoma that developed into protuberant advanced carcinoma in the transverse colon. *J Gastroenterol.* 2001;36:48-51.
58. Kudo S. *Early colorectal cancer: detection of depressed types of colorectal carcinoma* Tokyo: Igaku-Shoin; 1996.
59. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008; 299 (9):1027-35.
60. Endoscopy classification review group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005; 37:570-8.
61. Kudo S, Lambert R, Allen JI, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc.* 2008;68 (4):S3-47.
62. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and Westm pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer.* 1998;82(1):60-9.
63. Saito H. Current status of colorectal cancer screening in Japan (data for 2004). *Acta Endoscopica.* 2007;37:181-8.
64. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med.* 2002; 346:1781-5.

65. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans affairs cooperative study group 380. *N Engl J Med.* 2000; 343:162-8.
66. Rex DK, Helbig CC. High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopies using either white light or narrow band imaging. *Gastroenterology.* 2007;133:42-7.
67. Lanspa SJ, Rouse J, Smyrk T, et al. Epidemiologic characteristics of the flat adenoma of Muto. A prospective study. *Dis Colon Rectum.* 1992;35:543-6.
68. Smith GA, Oien KA, O Dwyer P. frequency of early colorectal cancer in patients undergoing colonoscopy. *Br J Surg* 1999,86 1328 1331
69. Wolber RA. Owen Da. Flat adenoma of the colon. *Hum Pathol.* 1991;22:70-4.
70. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Prevalence and distinctive biological features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology.* 2001;120:1657-65.
71. Susuki N, Talbot IC, Saunders BP. The prevalence of small, flat colorectal cancers in a western population. *Colorectal Dis.* 2004;6:15-20.
72. Hayakawa M, Shimokawa K, Kusugami K, et al. Clinicopathological features of superficial depressed-type colorectal neoplastic lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:944-9.

73. Togashi K, Konish F, Koinuma K, et al. Flat and depressed lesions of the colon and rectum: pathogenesis and clinical management. *Ann Acad Med Singapore*. 2003;32:152-8.
74. O'Brien MJ, Minawer SJ, Zauber AG, et al. Flat adenomas in the National Polyp Study: is there increased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:905-11.
75. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, et al. Chromoendoscopy colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:897-902.
76. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet*. 2000; 355:1211-4.
77. Tsuda S, Veress B, Tóth E, et al. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut*. 2002;51:550-5.
78. Spring KJ, Zhao ZZ, Zaramatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;131:1400-7.
79. Schlemper RJ, Kato Y, Stalfe M. Review of histological classification of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologist. *J Gastroenterol*. 2001;36:445-56.

80. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia. Vienna revisited. *Gut*. 2002;51:130-1.
81. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-67.
82. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138:2088-100.
83. Lengauer C, Kinzler, KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998; 396:643-9.
84. Morson BC. Precancerous lesions of the colon and rectum. *JAMA*. 1962;179; 316-21.
85. Chung DC, Pino MS. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2059-72.
86. Burt RW, Jasperson KW, Neklason DW, Tuohy TM. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-58.
87. Wexner SD, Jagelman DG. Familial polyposis. *BMJ*. 1987;295:1568.
88. Brett MCA, Hershman MJ, Glazer G. Other manifestations of familial adenomatous polyposis. In: Philips FSK, Spigelman A, Thomason JPS, editors. *Familial adenomatous polyposis and others polyposis syndromes*. London: Edward Arnold; 1994. p.146-9.

89. Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45(1):127-34.
90. Alberts B, Bray D, Johnson A. *Fundamentos da biologia celular*. Porto Alegre: Artmed; 1999.
91. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-70.
92. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:1114 -25.
93. Peltomäki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1997;113:1146-58.
94. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). An update review. *Cancer*. 1996;78:1149-67.
95. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch, syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453-6.

96. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1758-1762.
97. Baylin SB, Esteller M, Rountree MR, et al. Aberrant patterns of DNA Methylation, chromatin formation and gene expression in cancer. *Hum Mol Genet.* 2001;10:687-92.
98. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50:113-30.
99. Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev, Cancer.* 2004;4:769-80.
100. Lynch HT, de la Chapelle A. Genomic medicine: hereditary colon cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:919-32.
101. Hirata I, Wang FY, Murano M, et al. Histopathological and genetic differences between polypoid and nonpolypoid submucosal colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2048-52.
102. Ishiguro K, Yoshida T, Yagishita H, et al. Epithelial and stromal genetic instability contributes to genesis of colorectal adenomas. *Gut.* 2006; 55:695-702.

103. Matsumoto N, Yoshida T, Yamashita K, et al. Possible alternative carcinogenesis pathway featuring microsatellite instability in colorectal cancer stroma. *Br J Cancer*. 2003; 89:707-12.
104. Muto T, Nagawa H, Watanabe T, Masaki T, Sawada T. Colorectal carcinogenesis. Historical review. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:80-5.
105. Karita M, Cantero D, Okita K. Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(9):1421-3.
106. O'Brien JM, Winawer SJ, Zauber AG, et al. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. The national polyp study. *Gastroenterology*. 1990;98:371-9.
107. Watanabe T, Muto T. Colorectal carcinogenesis based on molecular biology of early colorectal cancer, with special reference to nonpolypoid (superficial) lesions. *World J Sug*. 2000;24:101-24.
108. Rubio CA, Kumagai J, Kanamori T, Yanagisawa A, Nakamura K, Kato Y. Flat adenomas and flat adenocarcinomas of the colorectal mucosa in Japonase and Swedish patients. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38(10):1075-107.
109. Yamagata S, Muto T, Uchida Y, et al. Lower incidence of K-ras codon 12 mutation in flat colorectal adenomas than in polypoid adenomas. *Jpn J Cancer Res*. 1994; 85:147-51.

-
110. Umetani N, Sasaki S, Masaki T, et al. Involvement of APC and K-ras mutation in nonpolypoid colorectal tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2000; 82:9-15.
111. Morita T, Tomita N, Ohue M, et al. Molecular analysis of diminutive, flat depressed colorectal lesions: are they precursors of polypoid adenoma or early stage carcinoma? *Gastrointest Endosc*. 2002; 56:663-71.
112. Jaramillo E, Watanabe M, Befrits R, Leon EP, Rubio C, Slezak P. Small flat colorectal neoplasias in long-standing ulcerative colitis detected by high-resolution electronic video endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996;44:15-22.
113. Maskens AP. Histogenesis and growth pattern of 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon adenocarcinoma. *Cancer Research*. 1976;36:1585-92.
114. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. The problem of de novo colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 1995;31:1118-20.
115. Lynch HT, Smyrk T, Lanspa SJ. Flat adenoma in a colon cancer-prone Kindred. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80:278-82.
116. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer*. 1989; 64:1139-46.
117. Kuramoto S, Oohara T. How do colorectal cancers develop? *Cancer*. 1995;75:1534-8.

118. Eide TJ. Remnants of adenomas in colorectal carcinomas. *Cancer*. 1983;51:1866-72.
119. Chen CD, Yen MF, Wang WM, et al. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer*. 2003;88:1866-73.
120. Mukawa K, Fujii S, Takeda J, et al. Analysis of K-ras mutations and expression of cyclooxygenase-2 and gastrin protein in laterally spreading tumors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1584-90.
121. Makinen MJ, Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology*. 2007;50:131-50.
122. Kukitsu T, Takayama T, Miyanishi K, et al. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res*. 2008;14:48-54.
123. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:343-64.
124. Ahlquist DA. Molecular detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;138:2127-39.
125. Goldstein NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:132-45.

126. Song SY, Kim YH, Yu MK, et al. Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1786-90.
127. Adler DG, Gostout CJ, Sorbi D, et al. Endoscopy identification and quantification of aberrant crypt foci in the human colon. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:657-62.
128. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1277-84.
129. Hurlstone DP, Karajeh M, Sanders DS, et al. Rectal aberrant crypt foci identified using high magnification chromoscopy colonoscopy: biomarkers for flat and depressed neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1283-9.
130. Nucci MR, Robinson CR, Longo P, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of aberrant crypt foci in human colorectal mucosa. *Hum Pathol.* 1997;28:1396-407.
131. Stevens RG, Swede H, Heinen CD, et al. Aberrant crypt foci in patients with a positive family history of sporadic colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2007;248:262-8.
132. Rudolph RE, Dominitz JA, Lampe JW, et al. Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:605-8.

-
133. Lambert R, Kudo S, Vieth M, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1182-99.
134. Goligher J, Duthie H, Nixon H. *Cirurgia del ano, recto y colon.* 2a edição. Barcelona: Salvat Editores; 1987.
135. Tado M, Misaki R . A new approach to the observation of minute changes of the colonic mucosa by means of magnifying colonoscope, type CF-MB-M (Olympus). *Gastrointest Endosc.* 1978;24:146-7.
136. Kudo S, Hirota S, Nakagima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol.*1994;47:880-5.
137. Kato S, Fujii T, Koba I, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy.* 2001;33:306-10.
138. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed.* 2004; 9:568-77.
139. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions; a pilot study. *Endoscopy.* 2004;36(12):1094-8.
140. Gross SA, Buchner AM, Cangemi JR, et al. A prospective randomized back-to-back trial comparing narrow band imaging to conventional colonoscopy for adenoma detection [abstract]. *Gastroenterology.* 2008; 134:A-47.

141. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, et al. Narrow-band imaging for colonoscopy surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 2008;57:65-70.
142. Sano Y, Ikematsu H, Fu K, et al. Meshed Capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:278-83.
143. Rastogi A, Bansal A, Wani S, et al. Narrow-band imaging colonoscopy - A pilot feasibility study for the detection of polyps and correlation of surface patterns with polyp histologic diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(2):280-6.
144. Pohl J, Nguyen-Tat M, Pech O, et al. Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: A prospective comparative study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:562-9.
145. Teixeira CR, Torresini RS, Canali C, et al. Endoscopic classification of the capillary vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying zoom imaging. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:750-6.
146. Da Costa RS, Andersson H, Cirocco, et al. Autofluorescence characterization of isolated whole crypts and primary cultured human epithelial cells from normal, hyperplastic and adenomatous colonic mucosa. *J Clin Pathol*. 2005;58:766-74.

147. Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Numerical analysis of the autofluorescence intensity of neoplastic and non-neoplastic colorectal lesions by using a novel videoendoscopy system. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:726-33.
148. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology.* 2004;127:706-13.
149. Sasajima K, Kudo S, Inoue H, et al. Real-time in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:1010-7.
150. Canto MI. Chromoendoscopy. Waltham: Uptodate; May 2010. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gi_endos/7593&selectedTitle=1~45&source=search_result>. Acesso em 20 jun 2010.
151. Lapalus MG, Helbert T, Napoleon B, et al. Does chromoendoscopy with structure enhancement improve the colonoscopic adenoma detection rate? *Endoscopy.* 2006;38:444-8.
152. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, et al. Total colonic dye spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002; 58:S3-43.

153. Huneburg R, La mmert F, Rabe C, et al. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2009;41:316-322.
154. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:314-21.
155. Oliveira JC, Albuquerque FRPC, Lins IB. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 1980-2050: revisão 2004: metodologia e resultados. Estimativas anuais e mensais da população do Brasil e das unidades da Federação: 1980-2020: metodologia. Estimativas das populações municipais: metodologia. Rio de Janeiro: IBGE; 2004. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao_projecao_da_populacao/metodologia.pdf. Acesso em 26 abr 2007.
156. Chan A, Giovannucci E. Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2029-2043.
157. Hurlstone DP, Karajed M, Cross SS, et al. The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: A prospective “back to back” endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 2005;10:2167-73.

158. Takayuki M, Shotaro N, Yukihiro J, et al. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1827-1833.
159. Stoffel EM, Turgeon K, Stockwell DH, et al. Chromoendoscopy detects more adenomas than colonoscopy using intensive inspection without dye spraying. *Cancer Prev Res.* 2008;1(7):507-513.
160. Hurlstone DP. The detection of flat and depressed colorectal lesions. Which endoscopic imaging approach? *Gastroenterology.* 2008;1:338-43.
161. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepat.* 2006,4(3) 349-54
162. Chung SJ, Kim D, Song JH, et al. Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of Fiji Intelligent Color Enhancement versus conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:136-142.