MARIANNY NAZARETH SULBARÁN NAVA

**Perfil endoscópico da mucosa do intestino delgado
na polipose adenomatosa familiar**

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sulbarán Nava, Marianny Nazareth

Perfil endoscópico da mucosa do intestino delgado na polipose adenomatosa familiar / Marianny Nazareth Sulbarán Nava. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Adriana Vaz Safatle Ribeiro.

Descritores: 1.Polipose adenomatosa do colo 2.Neoplasias epiteliais e glandulares 3.Duodeno 4.Enteroscopia de duplo balão 5.Intestino delgado

USP/FM/DBD-414/16

Dedico esta dissertação aos pacientes com Polipose
Adenomatosa Familiar, por serem lutadores corajosos e nobres.
O nosso melhor esforço é para eles.

AGRADECIMENTOS

A Deus todo poderoso.

À minha amada família, meus filhos e meu marido Leonardo, apoio incondicional e fonte contínua de fortaleza e inspiração.

Aos meus pais, Tulio e Mery e o meu irmão Tulio, pelo amor, dedicação e educação providenciada.

Ao Prof. Dr. Fábio Campos, por ter me dado o privilégio de cuidar dos pacientes com Polipose, agradeço a confiança e a sua indispensável contribuição no desenvolvimento deste projeto.

À Prof. Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro quem muito me ensinou e apoiou contribuindo para meu crescimento científico e intelectual durante o processo de orientação.

À Universidade del Zulia e Colégio Mater Salvatoris Maracaibo, Venezuela, por serem as minhas eternas casas de estudo.

À Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de mestrado. Agradecimento especial ao Prof. Dr Luiz Augusto Carneiro D' Albuquerque, Prof. Dr Ivan Cecconello e Prof. Dr José Jokemura.

Ao Prof. Shinichi Ishioka, Prof. Paulo Sakai, Prof. Eduardo Guimarães de Moura, Prof. Dalton Chaves, Profa. Elisa Baba, Prof. Edson Ide, Dr. Sergio Marques, Dr. Sergio Matuguma, Chris Sakai, Dr. Robson Ishida, Prof. Everson Artifon e a todos os assistentes do serviço de Endoscopia Gastrointestinal HCFMUSP. Agradeço o privilégio de ter me treinado no melhor centro de Endoscopia de Latino-América, pelo ensino recebido a as portas que vocês tem aberto para mim. À Susy, à Marisa, à Fernanda e a

todo o pessoal da secretaria e da enfermagem do serviço, obrigada pela sua indispensável contribuição para o atendimento de nossos pacientes.

Ao Prof. Dr. Sergio Carlos Nahas, Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Jr, Michele Tomitao, Dr. Humberto Kishi, e Dr. Fauze Maluf-Filho pelo apoio recebido e trabalho em equipe realizado.

À equipe de patologistas do laboratório de Anatomia Patológica HCFMUSP, pelo importante trabalho realizado.

Ao Prof. Afonso Souza, por ser amigo e importante crítico acrescentando sempre valiosas contribuições.

À Francisca e a María, pessoal de enfermagem da coloproctologia, pela importante ajuda na coleta de sangue dos pacientes.

À Vilma, Martha e a Myrtes, por ter sempre boa disposição para ajudar .

Aos meus colegas de turma, especialmente aos meus amigos Cintia Morais, Gustavo Rodela e Vinicius Castro, por serem apoio indispensável durante estes anos de trabalho.

Normatização Adotada

Esta dissertação 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 PACIENTES E MÉTODOS	8
3.1 Caracterização da casuística	9
3.2 Levantamento de dados	10
3.2.1 Dados clínicos	10
3.2.2 Dados cirurgicos	11
3.3 Avaliação prospectiva dos pacientes	11
3.3.1 Análise através de duodenoscopia e enteroscopia	11
3.3.2 Análise histopatológica	14
3.3.3 Variáveis clínicas estudadas	15
3.4 Análise estatística	17
4 RESULTADOS	18
4.1 Tipos de cirurgias segundo técnica de reconstrução e anastomose	20
4.2 Manifestações extracolônicas	21
4.3 Polipose duodenal não ampular	22
4.3.1 Correlação dos grupos de pacientes classificados segundo Spigelman com as variáveis clínicas	22
4.3.2 Descrição endoscópica dos adenomas não ampulares	24
4.3.3 Terapêutica endoscópica	27
4.3.4 Complicações	27
4.4 Adenomas ampulares	27
4.4.1 Terapêutica endoscópica realizada e complicações	27

4.4.2 Relação da presença de adenomas ampulares com variáveis clínicas.....	28
4.5 Distribuição familiar da adenomatose duodenal.....	30
4.6 Polipose jejunal	31
5 DISCUSSÃO	38
5.1 Epidemiologia.....	41
5.2 Adenomatose duodenal não ampular.....	42
5.3 Características endoscópicas dos adenomas não ampulares.....	44
5.4 Adenomas ampulares.....	46
5.5 Polipose jejunal	47
5.6 Distribuição familiar da polipose duodenal	48
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
7 CONCLUSÕES	52
8 ANEXOS	54
Anexo 1. Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq.....	55
Anexo 2. Registro do estudo na plataforma do <i>Clinical Trials</i>	57
Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
Anexo 4. Classificação endoscópica de Paris para neoplasias superficiais gastrointestinais	64
9 REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICES	

LISTAS

Lista de Siglas

APC	Gene <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCR	Câncer colorretal
CE	Cápsula endoscópica
Et al	E colaboradores
HCEPR	Hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina
HC-Med	Prontuário eletrônico do Hospital Das Clínicas
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IRA	Ileorretoanastomose
NBI	<i>Narrow band imaging</i>
PAF	Polipose Adenomatosa Familiar
SD	<i>Standard deviation</i>
SPSS	<i>Statistical package for the social science software</i>

Lista de Figuras

Figura 1 -	Fluxo do protocolo seguido para coleta de amostras durante duodenoscopia.....	13
Figura 2 -	Fluxo do protocolo para coleta de amostras durante enteroscopia via oral.....	14
Figura 3 -	Descrição dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico colorretal.....	20
Figura 4 -	Imagens endoscópicas de lesão polipoide, séssil medindo 4 cm em paciente masculino de 27 anos, Spigelman IV, localizada em segunda porção duodenal.....	32
Figura 5 -	Imagem endoscópica de lesões plano-elevadas esbranquiçadas menores que 10 mm, localizadas em segunda porção duodenal.....	33
Figura 6 -	Imagem endoscópica de lesão plano-elevada esbranquiçada maior que 10 mm em paciente estadio de Spigelman III, localizada em segunda porção duodenal.....	33
Figura 7 -	Imagem endoscópica de lesões plano-elevadas esbranquiçadas com área de depressão central avermelhada, medindo de 3 a 10 mm, localizadas em segunda porção duodenal, presentes em paciente classificado como Spigelman III.....	34
Figura 8 -	Imagens endoscópicas à luz branca e ao NBI demonstrando lesão plano-elevada com área de depressão central, medindo aproximadamente 50 mm e localizada no bulbo duodenal em paciente Spigelman IV.....	35
Figura 9 -	Imagem endoscópica de adenoma ampular maior com displasia de baixo grau em paciente Spigelman 0.....	36
Figura 10 -	Imagens endoscópicas de lesões plano-elevadas menores que 5 mm, que corresponderam a adenomas tubulares com displasia de baixo grau no jejuno proximal em paciente com polipose duodenal avançada	35

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Classificação de Spigelman modificada para estadiamento de polipose duodenal na PAF	12
Tabela 2 -	Recomendações para conduta da polipose duodenal na PAF segundo os estádios de Spigelman	16
Tabela 3 -	Características gerais da casuística de pacientes com diagnóstico de PAF estudada	19
Tabela 4 -	Manifestações extracolônicas presentes nos pacientes com diagnóstico de PAF estudados.....	21
Tabela 5 -	Variáveis clínicas dos pacientes com PAF, nos diferentes grupos segundo a classificação de Spigelman	23
Tabela 6 -	Regressão logística da variável história familiar com os grupos de Spigelman estudados.....	24
Tabela 7 -	Características endoscópicas das lesões duodenais não ampulares	26
Tabela 8 -	Variáveis clínicas dos pacientes com PAF, nos diferentes grupos segundo a presença de adenomas ampulares	28
Tabela 9 -	Regressão logística das variáveis presença de manifestações extracolônicas e câncer colorretal relacionada à presença de adenoma de papila	29
Tabela 10 -	Distribuição familiar do estadio de Spigelman nos diferentes parentes estudados.....	30
Tabela 11 -	Resultados da avaliação jejunal com enteroscopia assistida por balão via anterógrada	31

RESUMO

Sulbarán Nava MN. *Perfil endoscópico da mucosa do intestino delgado na polipose adenomatosa familiar* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) tem maior risco de desenvolvimento de carcinoma duodenal em comparação com a população em geral, sendo a classificação de Spigelman adotada como método de estadiamento da adenomatose duodenal em doentes com PAF. No entanto, a relação entre a gravidade da polipose duodenal e variáveis clínicas não é bem compreendida. **Objetivos:** 1) Avaliar, através do método endoscópico, a prevalência e a intensidade da adenomatose duodenojejunal em pacientes com PAF em nosso meio. 2) Verificar a associação de variáveis clínicas, com a gravidade fenotípica da adenomatose duodenal e ampular. **Metodologia:** Foram estudados prospectivamente, 62 pacientes com diagnóstico de PAF, atendidos no Ambulatório de Poliposes Intestinais do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram submetidos à duodenoscopia, classificados segundo Spigelman e a presença ou não de adenomas ampulares. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: Estadio de Spigelman de 0 a II, e Estadio III e IV. Estes grupos foram relacionados com variáveis clínicas, tais quais: sexo, idade, antecedentes familiares positivos de PAF, tipo de cirurgia do cólon, e tipo de polipose colônica. Naqueles pacientes classificados como Spigelman III e IV foi realizada enteroscopia assistida por balão via anterógrada para avaliação do jejuno. **Resultados:** Quarenta e nove pacientes foram classificados como estadios de Spigelman 0, I ou II, e 13 pacientes como estadios III ou IV. A análise da correlação destes grupos foi estatisticamente significativa com a variável história familiar ($p = 0,03$). Naquelas famílias que apresentaram vários parentes inclusos neste estudo, observou-se estadio de Spigelman similar entre os diferentes parentes de cada família. Sete pacientes apresentaram adenomas menores da papila duodenal. A associação da presença de adenoma de papila com a variável manifestações extraintestinais ($p = 0,009$) foi estatisticamente significativa na análise multivariável. Enteroscopia assistida por balão foi realizada em 12 pacientes, dos quais 10 apresentaram adenomas tubulares com displasia de baixo grau no jejuno proximal. **Conclusões:** 1. A prevalência da adenomatose duodenal avançada e de adenomas ampulares é clinicamente significativa na PAF em nosso meio. 2. A prevalência de adenomas jejunais em pacientes com

adenomatose duodenal avançada é alta, apesar de não serem lesões clinicamente significativas. No entanto, enteroscopia deve ser indicada de forma individualizada em casos de polipose duodenal avançada na avaliação da extensão do acometimento jejunal. 3. A intensidade da adenomatose duodenal pode ser previsível a partir da gravidade da adenomatose duodenal de algum parente de primeiro grau. 4. A presença de manifestações extracolônicas reforça a necessidade de avaliação da região da papila de Vater, desde que houve associação independente entre a presença de adenomas ampulares e as mesmas.

Descritores: polipose adenomatosa do cólon; neoplasias epiteliais e glandulares; duodeno; enteroscopia de duplo balão; intestino delgado.

ABSTRACT

Sulbarán Nava MN. *Endoscopic profile of small bowel mucosa in familial adenomatous polyposis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Background: Patients with Familial Adenomatous Polyposis (FAP) have higher risk of duodenal cancer development compared with the general population. Spigelman classification has been adopted as the staging method of duodenal adenomatosis in patients with FAP. However, the relationship between the severity of duodenal polyposis and clinical variables is not well understood. **Objectives:** 1) To assess endoscopically, the prevalence and intensity of duodenojejunal adenomas in patients with FAP in our population. 2) To correlate clinical variables with the phenotypic severity of duodenal and ampullary adenomatosis. **Methods:** We prospectively studied 62 patients with FAP, attended at Intestinal polyposis Clinic of the Department of Gastroenterology, Clinics Hospital, University of São Paulo. Patients underwent duodenoscopy and were classified according to Spigelman and the presence or absence of ampullary adenomas. Patients were divided into two groups: Spigelman 0 to II and Stage III and IV. These groups were related to the clinical variables: gender, age, family history for FAP, type of colorectal surgery, and type of polyposis of the colon. Patients classified as Spigelman III and IV were submitted to balloon assisted enteroscopy for evaluation of the jejunum. **Results:** Forty-nine patients were staged as Spigelman 0, I or II, and 13 as stage III or IV. There was statistic significant correlation between these groups and family history ($p = 0,03$). Families that had several relatives included in this study showed that there was a similar Spigelman stage in different relatives of each family. Seven patients had minor ampullar adenomas. Association between ampullary adenomas and extraintestinal manifestations ($p = 0.009$) was statistically significant in multivariavel analysis. Balloon assisted enteroscopy was performed in 12 patients. Ten of those presented tubular adenomas with low grade dysplasia in the proximal jejunum. **Conclusions:** 1. The prevalence of advanced duodenal adenomatosis and ampullary adenomas is clinically significant in FAP patients of our population. 2. The prevalence of jejunal adenomas in patients with advanced duodenal adenomatosis is high, although lesions were not clinically significant. Indication for enteroscopy should be individualized in patients with advanced duodenal disease to evaluate jejunal disease. 3. The intensity of duodenal adenomatosis can be predicted upon the severity of duodenal polyposis of a first-degree relative. 4. The presence

of extracolonic manifestations reinforces the importance for evaluation of the Vater Papilla since there was an independent association between ampullary adenomas and extracolonic manifestations.

Descriptors: adenomatous polyposis coli; neoplasms, glandular and epithelial; duodenum; double-balloon enteroscopy; intestine, small.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) representa a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo, com aumento da incidência nos últimos anos, principalmente em áreas consideradas de baixo risco como os países em desenvolvimento. No Brasil, em 2016, a estimativa de novos casos é de aproximadamente de 34.280, sendo 16.660 homens e 17.620 mulheres, segundo os estudos do INCA ¹. Além disso, é o terceiro câncer mais frequente no mundo, e o quarto mais frequente no Brasil. Estes números correspondem a um risco estimado de 13 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres ².

O CCR resulta da interação entre fatores genéticos e fatores ambientais. A contribuição dos primeiros baseia-se em duas observações indicativas de maior risco de câncer: incidência elevada de CCR entre pessoas com história familiar e a presença de famílias com muitos membros afetados pela doença ³.

As alterações genéticas que contribuem para o surgimento de CCR podem ser adquiridas (câncer esporádico) ou hereditárias. O CCR associado a síndromes hereditárias representa menos de 5% dos casos diagnosticados. Este grupo de pacientes é classificado em subgrupos de acordo com a presença (poliposes colônicas) ou ausência de polipose colorretal (HNPPC, do inglês *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) ^{4, 5}.

Dentre as síndromes de poliposes colônicas hereditárias, a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é a mais comum, representando quase 1% de todos os casos de câncer colorretal ^{4, 5}. A PAF constitui doença autossômica dominante, causada por mutações no gene APC, que está situado no braço longo do cromossomo 5q21 ⁶⁻⁸. A doença é caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos no cólon e reto. Aproximadamente 50% dos doentes desenvolvem pólipos aos 15 anos de idade e 95% até os 35 anos. Nestes pacientes, a transformação de um ou

mais adenomas em adenocarcinoma colorretal é evolução quase certa em pacientes não colectomizados^{6, 7, 9, 10}.

Clinicamente, a PAF pode ser considerada uma doença sistêmica que afeta tecidos das três camadas germinativas: ectoderme (cistos de pele; lesões de retina, tais qual a hipertrofia do epitélio pigmentado da retina - HCEPR e tumores endócrinos e do sistema nervoso), endoderme (tumores hepáticos, adenomas e adenocarcinomas do estômago, intestino delgado e árvore biliar) e mesoderme (anormalidades dentárias, tumores desmóides e osteomas)^{4, 8}.

O CCR representou durante muito tempo a principal causa de morte em pacientes com PAF^{11, 12}. No entanto, o maior reconhecimento da importância do diagnóstico precoce e da proctocolectomia profilática reduziram a mortalidade por câncer colorretal neste grupo de pacientes^{6, 13}. Por outro lado, pacientes com PAF submetidos à colectomia profilática podem evoluir para óbito pelo desenvolvimento de carcinoma duodenal, tumores desmóides e complicações pós-operatórias, sendo o câncer duodenal a principal causa de morte nestes pacientes^{1, 6}.

Os adenomas do duodeno podem se desenvolver em grande proporção dos pacientes com PAF, com estimativas de risco variando de 50-100%¹⁴⁻¹⁷. Pacientes com PAF tem cerca de 100-330 vezes maior risco de desenvolvimento de carcinoma duodenal em comparação com a população geral^{6, 10, 18, 19}. O risco global de displasia de alto grau ou carcinoma duodenal em pacientes com PAF aos 50 anos de idade é estimado em aproximadamente 15,2%¹⁷. Tais dados ressaltam a necessidade de vigilância endoscópica perene, além de táticas de prevenção e tratamento para estes pacientes^{4, 6, 10, 19}.

Em 1989, Spigelman et al. publicaram um estudo no qual a adenomatose duodenal em doentes com PAF foi dividida em cinco categorias, desde a 0 até IV, considerando o número, tamanho e histologia do pólipos²⁰ (Tabela 1). Estadio 0 significa ausência de lesões duodenais; I e II ocorrência de polipose duodenal leve; III e IV representam doença

duodenal avançada. Esta classificação permite que a polipose duodenal seja comparada ao longo do tempo para um mesmo paciente e também entre observadores, além de oferecer uma estimativa do risco de degeneração maligna duodenal. O risco de câncer de duodeno é de 2,3%, 2,4% e 36% para estádios II, III e IV, respectivamente ^{17, 20, 21}. Baseado nestes dados, recomenda-se acompanhamento com intervalo de quatro em quatro anos no estadio 0, dois a três anos em estadio I e II, e seis a doze meses em estadio avançado III e IV. Doentes com estadio III são considerados para cirurgia e aqueles com estadio IV devem ser operados ⁶ (Tabela 2).

A classificação de Spigelman tem sido, portanto, adotada como método de estadiamento da adenomatose duodenal em doentes com PAF ^{6, 22}. No entanto, a classificação de Spigelman não parece ser boa preditora de risco de desenvolvimento de câncer ampular. Devido a este fato, recomenda-se que os adenomas ampulares devam ser classificados separadamente segundo o tamanho, grau de displasia e histologia ²³.

Neste contexto, o rastreamento do trato gastrointestinal alto através de endoscopia digestiva alta, tanto convencional como através de aparelhos de visão lateral que permitam melhor avaliação da região periampular, torna-se essencial ^{4, 6}. Contudo, não existe consenso na literatura sobre tal conduta, embora existam algumas recomendações sobre este tema ⁴.

Tendo em vista que a PAF constitui uma pan-polipose gastrointestinal ⁴, pode ocorrer também o desenvolvimento de pólipos no jejuno e íleo. Estas lesões parecem ter pouca significância clínica ²⁴. Porém, sua prevalência não tem sido amplamente estudada. Até recentemente, o estudo morfológico do intestino delgado era extremamente limitado em função de poucos métodos diagnósticos ²⁴. Há poucos anos, com o desenvolvimento da enteroscopia assistida por balão e da cápsula endoscópica, a avaliação endoscópica intestinal distal ao ligamento de Treitz tem sido possível, permitindo também a correlação histológica das lesões ²⁵.

O desenvolvimento de adenomas avançados duodenais ou jejunais, descritos como aqueles maiores do que 10 mm, ou com presença de

displasia de alto grau; bem como a polipose duodenal avançada (Estadio III e IV de Spigelman) são eventos clínicos relevantes em pacientes com PAF²⁶. Porém, ainda há controvérsia na literatura sobre as variáveis clínicas que podem determinar aumento do risco para o desenvolvimento da doença duodenal avançada, tanto ampular como não ampular em pacientes com PAF^{23, 26, 27}.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Assim, os objetivos do presente trabalho são:

- 1) Avaliar, através do método endoscópico, a prevalência e a intensidade da adenomatose duodenojejunal em pacientes com PAF em nosso meio;
- 2) Verificar a associação de variáveis clínicas, com a gravidade fenotípica da adenomatose duodenal e ampular.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) (Anexo 1), e registrado na plataforma do *Clinical trials* sob o código NCT02656134 (Anexo 2).

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

A população deste estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico de PAF acompanhados no Ambulatório de Poliposes Intestinais do Serviço de Coloproctologia da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento prévio à inclusão no estudo (Anexo 3).

O diagnóstico destes pacientes baseou-se na presença de pólipos adenomatosos colorretais encontrados ao exame colonoscópico, acompanhados ou não de outras alterações clínicas já descritas da PAF. A caracterização diagnóstica pela principal manifestação fenotípica da doença deve-se ao fato de que ainda não se empregam no nosso meio, de rotina, exames genéticos que possam estabelecer o diagnóstico molecular desta doença, limitando também a pesquisa dos familiares dos pacientes.

Foram estudados, prospectivamente, durante o período de julho de 2013 até abril de 2016, 62 pacientes com diagnóstico de PAF, relacionados a 46 famílias, com idades entre 15 e 65 anos, os quais são acompanhados no ambulatório.

Os critérios de inclusão corresponderam a:

1. Pacientes com polipose adenomatosa familiar já submetidos à colectomia ou em programação cirúrgica e
2. Assinar o termo de consentimento informado

Os critérios de exclusão foram:

1. Gravidez ou fase de amamentação;
2. Pacientes apresentando comorbidades com repercussão hemodinâmica;
3. Pacientes que já foram submetidos à duodenectomia (duodenopancreatectomia ou duodenectomia com preservação pilórica).

3.2 LEVANTAMENTO DE DADOS

Foram descritas as características clínicas gerais dos pacientes e revisados os achados de exames clínicos específicos, de endoscopias digestivas prévias, assim como os resultados dos estudos anatomopatológicos, os quais foram realizados ao longo do seguimento dos pacientes.

A revisão dos dados individuais de cada doente foi realizada através de consultas ao prontuário eletrônico (HC-MED, disponível nos computadores do Instituto de Ambulatórios do Hospital das Clínicas) e por meio de entrevista pessoal com os mesmos.

3.2.1 Dados clínicos

Foram examinados os seguintes dados clínicos dos pacientes:

- sexo;
- idade;

- presença ou ausência de antecedentes familiares de PAF e grau de parentesco com o paciente índice;
- sintomatologia relacionada à doença no momento da inclusão no estudo;
- tempo de diagnóstico da doença; e
- diagnóstico clínico prévio de adenomas papilares, periampulares e ou de intestino delgado na endoscopia digestiva e ou enteroscopia prévias.

3.2.2 Dados cirúrgicos

Foram descritos os seguintes dados relativos ao tratamento cirúrgico:

- data e tipo de procedimento operatório;
- caráter curativo ou paliativo do tratamento cirúrgico; e
- tempo de seguimento pós-operatório.

3.3 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DOS PACIENTES

Uma vez finalizada a fase de levantamento de dados, foi realizada a avaliação prospectiva dos 62 doentes da casuística estudada, mediante os exames de endoscopia descritos adiante:

3.3.1 Análise através de duodenoscopia e enteroscopia

Após jejum de 8 horas, e administração de simeticona 10cc via oral, foram submetidos à duodenoscopia sob sedação consciente. As duodenoscopias foram realizadas com aparelho de visão frontal e lateral. Durante o exame, foram realizadas em todos os casos, quatro biópsias aleatórias de segunda porção duodenal de tecido endoscopicamente normal, coletadas no formol para análise patológica. Foram coletadas outras quatro biópsias de áreas com suspeita de adenomas, para análise histopatológica (Figura 1). Cromoscopia com índigo-carmim ou *Narrow band imaging* (NBI)

foram utilizadas em alguns casos para melhor visualização das lesões. Todos os pacientes foram classificados segundo os critérios de Spigelman *et al.*²⁰, modificada segundo a classificação de Viena para neoplasia epitelial gastrointestinal da seguinte forma²⁸:

Tabela 1 - Classificação de Spigelman modificada para estadiamento da polipose duodenal na PAF²⁶

Pontuação	1	2	3
Número	1-4	5-20	>20
Tamanho (mm)	1-4	5-10	>10
Histologia	Tubular	Tubuloviloso	Viloso
Displasia	Baixo grau		Alto grau

Estadio 0 = 0 pontos; Estadio I = 1-4 pontos; Estadio II = 5-6 pontos; Estadio III = 7-8 pontos; Estadio IV = 9-12 pontos

Durante cada exame de duodenoscopia foram avaliadas as características macroscópicas das lesões, incluindo o número total de pólipos e o tamanho estimado do pólipo de maior dimensão, os quais fazem parte dos critérios da classificação de Spigelman. O tamanho dos pólipos foi estimado tendo como referência a medida da pinça de biópsia aberta (a qual apresenta 7 mm no maior eixo).

Figura 1 - Fluxo do protocolo seguido para coleta de amostras durante duodenoscopia

Posteriormente ao exame endoscópico, as lesões foram descritas especificando-se a classificação de Paris (Anexo 4), localização duodenal por ordem de frequência e estadio de Spigelman dos pacientes.

Na presença de adenomas ampulares, foram coletadas duas amostras para análise histopatológica durante o exame endoscópico.

Naqueles pacientes que apresentaram adenomas duodenais, estadio de Spigelman III ou IV, foi realizada enteroscopia assistida por balão, via oral, sob sedação consciente, após jejum de oito horas. Durante a enteroscopia via oral, foram realizadas quatro biópsias de áreas sugestivas de adenomas jejunais, as quais foram fixadas em formol e submetidas à análise histopatológica. Além disso, foram realizadas quatro biópsias de áreas de aparência macroscopicamente normal (para controle), sendo também enviadas para exame histopatológico (Figura 2).

Figura 2 - Fluxo do protocolo para coleta de amostras durante enteroscopia via oral

3.3.2 Análise histopatológica

A análise histopatológica foi realizada pela equipe da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os casos foram revistos por um patologista responsável pelo estudo.

Avaliou-se o resultado histológico das amostras coletadas nos exames endoscópicos para complementar os critérios da classificação de Spigelman (Tabela 1).

A decisão terapêutica endoscópica dos adenomas avançados foi feita de forma individualizada. Quando adenomas avançados foram ressecados, a análise da peça ressecada foi utilizada para complementar a avaliação histopatológica e facilitar a classificação de Spigelman destes casos.

Os adenomas ampulares foram classificados como adenomas maiores quando apresentavam tamanho maior que 10 mm, arquitetura vilosa ou displasia de alto grau, e como adenomas ampulares menores, aqueles com ausência destas características²³.

3.3.3 Variáveis clínicas estudadas

Foi realizada uma descrição clínica inicial, com estratificação dos pacientes segundo os estadios de Spigelman e a presença ou ausência de adenomas ampulares. Os diferentes subgrupos foram relacionados com as seguintes variáveis clínicas:

1. Sexo;
2. Idade: no momento da duodenoscopia inicial, apresentada como média ($\pm$ *standard deviation*);
3. Antecedentes familiares: antecedentes familiares positivos para PAF e parentesco de primeiro ou segundo grau com o caso índice;
4. Manifestações extracolônicas: presença ou ausência das mesmas com breve descrição;
5. Tipo de cirurgia segundo técnica de ressecção e anastomose:
 - i. proctocolectomia total com bolsa ileal;
 - ii. colectomia total com ileorretoanastomose (IRA);
6. Tipo de polipose colônica (baseados no laudo cirúrgico ou segundo o laudo da colonoscopia em aqueles pacientes em programação cirúrgica):
 - i. clássica com presença de 100 ou mais pólipos ou
 - ii. atenuada, com presença de dezenas de pólipos e/ou início tardio da doença⁵.

Os pacientes dos diferentes estadios de Spigelman foram relacionados com a presença ou ausência de adenomas ampulares. Do mesmo modo, descreveu-se o estadio de Spigelman nos grupos classificados segundo a presença ou não de adenomas ampulares.

Estádios de Spigelman III e IV implicam em doença duodenal grave, com tempo médio de progressão de um estadio para o mais grave de 3,9 anos⁶. Assim, pacientes com doença duodenal avançada são separados enquanto as recomendações de seguimento e tratamento, sendo indicado neste subgrupo acompanhamento com intervalo de 6 a 12 meses, com consideração de tratamento cirúrgico⁶ (Tabela 2).

Tabela 2 - Recomendações para conduta da polipose duodenal na PAF segundo os estádios de Spigelman⁶

Estadio de Spigelman	Frequência da avaliação Endoscópica	Quimioprevenção	Cirurgia
0	4 anos	Não	Não
I	2-3 anos	Não	Não
II	2-3 anos	+/-	Não
III	6-12 meses	+/-	Considerar
IV	6-12 meses	+/-	Sim

Baseado nestes dados, os pacientes foram distribuídos em dois grupos principais.

- Grupo 1. Pacientes com Estadio de Spigelman 0, I e II
- Grupo 2. Pacientes com Estadio de Spigelman III e IV

Estes grupos foram relacionados com as variáveis clínicas anteriormente descritas:

- sexo
- idade
- antecedentes familiares
- tipo de cirurgia do cólon segundo técnica de reconstrução e anastomose
- tipo de polipose colónica

Tal análise foi realizada em função de esclarecer fatores clínicos relacionados à expressão da gravidade fenotípica da doença no intestino delgado.

Adicionalmente, foram estudadas aquelas famílias que apresentavam ao menos dois parentes de primeiro grau ou mais inclusos no estudo. Foi descrito o estadio de Spigelman nos diferentes membros de cada família.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes foram separados em dois grupos (Estadios 0, I e II, e estadios III e IV de Spigelman). Para verificar a associação entre os dois grupos com duas variáveis, utilizaram-se os testes qui-quadrado e exato de Fisher (adequado para pequenas amostras). Para comparar as médias das variáveis entre os grupos foram empregados os testes t-Student. O software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 20.0® foi utilizado para realização das análises das variáveis descritas.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram estudados 62 pacientes com diagnóstico clínico e/ou genético de PAF, relacionados a 46 famílias diferentes, durante o período de julho de 2013 até abril de 2016, sendo 30 do sexo masculino e 32 do sexo feminino, com idade média de $36,14 \pm 14,22$ anos (idades de 15 a 65 anos). Desta casuística, 56 pacientes tinham história familiar positiva de PAF (Tabela 3).

No decorrer do estudo, três pacientes apresentaram dor abdominal como manifestação clínica, relacionado à presença de tumores desmóides com compressão de estruturas anatômicas adjacentes e 59 doentes foram assintomáticos (Tabela 3). Devido à alta frequência de pacientes assintomáticos dentro do estudo, optou-se por não relacionar a variável sintomatologia com os grupos estratificados segundo Spigelman dentro dos resultados desta casuística.

Tabela 3 - Características gerais da casuística de pacientes com diagnóstico de PAF estudada

Variável	Total n (%)
Idade	
Média e DP	$36,14 \pm 14,2$
Sexo	
Masculino	30 (48,4)
Feminino	32 (51,6)
História Familiar	
Sim	55 (88,7)
Não	7 (11,3)
Sintomas	
Sim	3 (4,8)
Não	59 (95,2)

4.1 TIPOS DE CIRURGIAS SEGUNDO TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO E ANASTOMOSE

Do total dos pacientes incluídos, 52 (84%) foram submetidos à colectomia total e 10 (16%) encontram-se em programação cirúrgica. Dos 52 pacientes colectomizados, 44 (84,6%) fizeram cirurgia com intuito profilático, e oito (15,4%) como tratamento de câncer colorretal. Destas oito, seis (75%) cirurgias foram curativas e duas (25%) paliativas (Figura 3). Trinta e dois pacientes foram submetidos à proctocolectomia total com reconstrução em bolsa ileal, 18 pacientes fizeram reconstrução com ileorretoanastomose (IRA), 1 paciente foi submetido à proctocolectomia total com ileostomia definitiva e 1 paciente (operado previamente em outra instituição) fez colectomia subtotal com anastomose ileossigmoide. Tomando-se em consideração o número de pólipos no cólon, 54 pacientes apresentaram PAF clássica e oito PAF atenuada.

Figura 3 - Descrição dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico colorretal

4.2 MANIFESTAÇÕES EXTRACOLÔNICAS

Dezesseis pacientes apresentaram manifestações extraintestinais, tais quais: tumores desmóides (N = 5), cistos sebáceos (N = 4), tumor de tireoide (N = 2), tumor adrenal (N = 2), e osteoma mandibular (N = 2), tumor de hipófise, tumor pseudopapilífero do pâncreas, tumor renal e hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (HCEPR) (N = 1) (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Manifestações extracolônicas presentes nos pacientes com diagnóstico de PAF estudados

Manifestações extracolônicas	n
Tumores desmóides	5
Cistos sebáceos	4
Tumor de tireoide	2
Tumor adrenal	2
Osteoma mandibular	2
Tumor de hipófise	1
Tumor pseudopapilífero do pâncreas	1
Tumor renal	1
HCEPR	1

HCEPR: Hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina

4.3 POLIPOSE DUODENAL NÃO AMPULAR

Vinte e cinco pacientes foram classificados como Spigelman 0, 5 Spigelman I, 19 Spigelman II, 6 Spigelman III, e 7 Spigelman IV. Quando agrupados, 49 pacientes apresentavam estadio de Spigelman 0, I e II, e 13 pacientes estadio III e IV (Figura 4) (Tabela 5). A prevalência da adenomatose duodenal foi de 59,67% e da polipose avançada de 20,96%.

4.3.1 Correlação dos grupos de pacientes classificados segundo Spigelman com as variáveis clínicas

A análise da correlação dos grupos segundo Spigelman foi significativa com a variável história familiar ($p = 0,03$). A correlação dos grupos segundo Spigelman com as variáveis: idade, sexo, presença de adenoma de papila, tipo de polipose no cólon, tipo de técnica de reconstrução cirúrgica, manifestações extraintestinais e presença de câncer colorretal não foi estatisticamente significativa (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis clínicas dos pacientes com PAF, nos diferentes grupos segundo a classificação de Spigelman

Variável	Estadio de Spigelman					p
	0, I, II		III e IV		Total n (%)	
	n (%)		n (%)			
	n=49 (79%)		n=13 (21%)			
Idade						*0,999
Media e DP	35,75 ± 14,4		37,61 ± 13,9		36,14 ± 14,2	
Sexo						**0,083
Masculino	21	(42,9)	9	(69,2)	30 (48,4)	
Feminino	28	(57,1)	4	(30,8)	32 (51,6)	
História Familiar						**0,030
Sim	46	(93,9)	9	(69,2)	55 (88,7)	
Não	3	(6,1)	4	(30,8)	7 (11,3)	
Tipo Polipose cólon						**0,183
Clássica	40	(81,6)	13	(100)	53(85,5)	
Atenuada	9	(18,4)	0	(0)	9(14,5)	
M. Extracolônicas						**0,445
Sim	12	(24,5)	4	(30,8)	16(25,8)	
Não	37	(75,5)	9	(69,2)	46(74,2)	
Tipo de Cirurgia						**0,638
Bolsa Ileal	26	(63,4)	7	(63,6)	33(63,5)	
IRA	15	(36,6)	4	(36,4)	19(36,5)	
Câncer Colorretal						**0,347
Sim	5	(10,2)	3	(23,1)	8(12,9)	
Não	44	(89,8)	10	(76,9)	54(87,1)	
Adenoma Papila						**0,153
Sim	4	(8,2)	3	(23,1)	7 (11,3)	
Não	45	(91,8)	10	(76,9)	55 (88,7)	

IRA: Ileorretoanastomose, M. Extracolônicas: Manifestações extracolônicas.

*t de Student. **test exato de Fisher.

Na análise multivariável os pacientes com história familiar positiva para PAF foram estatisticamente significantes quando relacionados com os grupos de Spigelman estudados ($p=0,023$) (Tabela 6).

De acordo com a regressão logística, pacientes com história familiar positiva para PAF tem 6,67 vezes menos chance de apresentar polipose duodenal avançada, estadio de Spigelman III e IV ($p=0,023$).

Tabela 6 - Regressão logística da variável história familiar com os grupos de Spigelman estudados

Variável	OR	IC 95%		P
Sem história familiar	1,00			
Com História Familiar	0,15	0,03	0,77	0,023

4.3.2 Descrição endoscópica dos adenomas não ampulares

Trinta e sete pacientes, classificados como Spigelman I, II, III ou IV apresentaram lesões plano-elevadas, esbranquiçadas, de bordas bem delimitadas, menores que 10 mm, principalmente localizadas na segunda e terceira porções duodenais (Figura 5). Histologicamente estas lesões corresponderam a adenomas tubulares com displasia de baixo grau (Tabela 7).

Adenomas avançados estiveram presentes em 13 pacientes estadio de Spigelman III ou IV. Endoscopicamente, estas lesões apresentavam diferentes características (Tabela 7):

- Lesões plano-elevadas, esbranquiçadas, de bordas regulares, maiores do que 10 mm, (0-IIa segundo a classificação de Paris) distribuídas por ordem de frequência na segunda, terceira porção e bulbo duodenal (Figura 6). Tais lesões se encontraram em sete

pacientes, estadio de Spigelman III ou IV, e corresponderam a adenomas tubulares ou tubulovilosos com displasia de baixo grau.

- Lesões plano-elevadas, esbranquiçadas, com bordas definidas e área de depressão central avermelhada, medindo de 3 a 10 mm (0-IIa + IIc segundo a classificação de Paris), distribuídas em segunda e terceira porções duodenais em quatro pacientes estadio Spigelman III ou IV, as quais corresponderam a adenomas tubulares ou tubulovilosos com displasia de baixo grau, e adenomas tubulares com displasia de alto grau (Figura 7) (Tabela 7).
- Lesões plano-elevadas, com área de depressão central avermelhada, medindo de 10 a 50 mm (0-IIa + 0-IIc segundo a classificação de Paris), localizadas em segunda porção e bulbo duodenal em três pacientes estadio Spigelman III e IV, e corresponderam a adenomas tubulovilosos com displasia de baixo ou alto grau na análise histológica (Figura 8) (Tabela 7).
- Lesões polipóides sésseis, medindo até 4 cm (0-Is segundo a classificação de Paris), presentes em segunda porção duodenal em um paciente Spigelman IV (Figura 4). Na análise histológica, estas lesões foram adenomas tubulovilosos com displasia de alto grau (Tabela 7).

Tabela 7 - Características endoscópicas das lesões duodenais não ampulares

Descrição endoscópica dos adenomas	Localização no duodeno por ordem de frequência	Classificação de Paris	N de pacientes (%)	Estadio de Spigelman	Histologia
Lesões plano-elevadas, esbranquiçadas < 10mm	2° , 3° porção e bulbo	0-IIa	37/62 (59,67%)	I, II, III, IV	Adenomas tubulares com displasia de baixo grau
Lesões plano-elevadas, esbranquiçadas >10mm	2° , 3° porção e bulbo	0-IIa	7/13 (53,84%)	III, IV	Adenomas tubulares ou tubulovilosos com displasia de baixo grau
Lesões plano-elevadas, esbranquiçadas com área de depressão central avermelhada, 3-10mm	2° e 3° porção	0-IIa + IIc	4/13 (30,76%)	III, IV	Adenomas tubulares ou tubulovilosos com displasia de baixo grau, adenomas tubulares com displasia de alto grau
Lesões plano-elevadas, com área de depressão central avermelhada, 10-50mm	2° porção e bulbo	0-IIa + IIc	3/13 (23,07%)	III, IV	Adenomas tubulovilosos com displasia de baixo grau ou alto grau
Lesões polipóides sésseis, até 4cm	2° porção e bulbo	0-Is	1/13 (7,69%)	IV	Adenomas tubulovilosos com displasia de alto grau

4.3.3 Terapêutica endoscópica

Foram realizadas oito mucosectomias endoscópicas em cinco pacientes, sendo uma delas feita através de técnica híbrida (dissecção endoscópica da submucosa e mucosectomia). Foi realizada uma ressecção por paciente, exceto dois pacientes que foram submetidos a duas e três sessões.

4.3.4 Complicações

Houve um caso de complicação maior com perfuração duodenal, tratado endoscopicamente através da colocação de hemoclipes, com boa evolução e alta hospitalar após três dias. Durante as duodenoscopias, houve dois casos de complicações menores com dispneia transitória e queda da saturação durante o procedimento, resolvidos com oxigênio suplementar através de catéter nasal.

4.4. ADENOMAS AMPULARES

Sete pacientes apresentaram adenomas da papila duodenal, dos quais seis casos foram adenomas menores e um adenoma maior (Figura 9). Todos os pacientes com adenoma de papila pertencem a famílias diferentes. Três destes pacientes foram classificados como Spigelman III, 3 Spigelman II e 1 Spigelman 0.

4.4.1 Terapêutica endoscópica realizada e complicações

Foi realizada ampulectomia endoscópica com passagem de prótese pancreática com intuito profilático no caso de adenoma maior de papila. Apesar disso, o paciente apresentou como complicação quadro de pancreatite leve, o qual foi resolvido clinicamente, permanecendo internado durante quatro dias.

4.4.2 Relação da presença de adenomas ampulares com variáveis clínicas

A relação da presença de adenoma de papila com as variáveis manifestações extracolônicas ($p = 0,009$) e câncer colorretal ($p = 0,039$) foi estatisticamente significativa na análise univariável. As variáveis idade, sexo, estadio de Spigelman, história familiar, tipo de polipose no cólon e tipo de cirurgia e anastomose foram relacionadas com a presença de adenoma de papila, não apresentando diferença estatística significativa (Tabela 6).

Tabela 8 - Variáveis clínicas dos pacientes com PAF, nos diferentes grupos segundo a presença de adenomas ampulares

Variável	Adenoma de Papila				Total	p
	Sim n (%)		Não n (%)			
Idade						*0,999
Média e DP	36,57 ± 16,70		36,09 ± 14,05		36,14 ± 14,2	
Sexo						**0,066
Masculino	6	(85,7)	24	(43,6)	30 (48,4)	
Feminino	1	(14,3)	31	(56,4)	32 (51,6)	
História Familiar						**0,174
Sim	5	(71,4)	50	(90,9)	55 (88,7)	
Não	2	(28,6)	5	(9,1)	7 (11,3)	
Tipo Polipose cólon						**0,579
Clássica	7	(100)	47	(85,4)	54 (87,1)	
Atenuada	0	(0)	8	(14,6)	8 (12,9)	
M. Extracolônicas						**0,009
Sim	5	(71,4)	11	(20)	16 (25,8)	
Não	2	(28,6)	44	(80)	46 (74,2)	
Tipo de Cirurgia						**0,507
Bolsa Ileal	4	(57,1)	29	(64,4)	33 (63,5)	
IRA	3	(42,9)	16	(35,6)	19 (36,5)	
Câncer Colorretal						**0,039
Sim	3	(42,9)	5	(9,1)	8 (12,9)	
Não	4	(57,1)	50	(90,9)	54 (87,1)	
Spigelman						**0,153
0, I, II	4	(57,1)	45	(81,8)	49 (79,0)	
III, IV	3	(42,9)	10	(18,2)	13 (21,0)	

IRA: Ileorretoanastomose, M. Extracolônicas: Manifestações extracolônicas.

*t de Student. **test exato de Fisher.

Na análise multivariável, apenas os pacientes com manifestações extracolônicas foram estatisticamente significantes quando relacionados com os pacientes com presença de adenoma de papila ($p=0,037$). A variável presença de câncer colorretal não atingiu diferença estatisticamente significativa nesta análise ($p=0,166$) (Tabela 9).

De acordo com a regressão logística, pacientes com manifestações extracolônicas tem 7,18 vezes mais chance de apresentar adenoma de papila ($p=0,037$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão logística das variáveis presença de manifestações extracolônicas e câncer colorretal relacionada à presença de adenoma de papila

Variável	OR	IC 95%		p
Sem manifestações extracolônicas	1,00			
Com manifestações extracolônicas	7,18	1,12	45,89	0,037
Sem câncer colorretal	1,00			
Com câncer colorretal	3,91	0,57	26,97	0,166

4.5 DISTRIBUIÇÃO FAMILIAR DA ADENOMATOSE DUODENAL

Vinte e oito pacientes relacionados a 12 famílias diferentes foram estudados. Observou-se estadio de Spigelman similar entre os diferentes parentes de cada família. Assim, quatro pacientes de duas famílias diferentes foram classificados como Spigelman IV; 20 pacientes relacionados a oito famílias apresentavam estadio 0, I ou II; e quatro pacientes de outras duas famílias foram Spigelman II ou III (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição familiar do estadio de Spigelman nos diferentes parentes estudados

Família	N de pacientes	Estadio Spigelman	Grau de parentesco
1	2	IV, IV	1°
2	2	IV, IV	1°
3	3	II, II, 0	1°
4	3	I, 0, 0	1°
5	2	0, 0	1°
6	2	II, 0	1°
7	2	II, II	2°
8	2	0, 0	1°
9	4	II, II, I, 0	1°
10	2	III, II	1°
11	2	III, II	1°
12	2	0, 0	1°

4.6 POLIPOSE JEJUNAL

Enteroscopia assistida por balão foi realizada em 12 pacientes estadio de Spigelman III e IV, com distância mínima de inserção de 150 cm distal ao ângulo de Treitz. Destes pacientes, dez apresentaram poucas lesões plano-elevadas menores que 5 mm que corresponderam na análise histopatológica a adenomas tubulares com displasia de baixo grau no jejuno proximal. Dois pacientes não tiveram lesões jejunais (Figura 10) (Tabela 8). Optou-se por não realizar enteroscopia numa paciente com adenomatose duodenal Spigelman IV, que teve câncer colorretal estadio IV, em tratamento com quimioterapia, e que apresentou como complicação uma perfuração após ressecção endoscópica duodenal recente. A prevalência de polipose jejunal em pacientes com adenomatose duodenal avançada foi de 83,33%.

Tabela 11 - Resultados da avaliação jejunal com enteroscopia assistida por balão via anterógrada

n de Pacientes (%)	Achados endoscópicos	Análise histopatológica
10 (83,33%)	Lesões plano-elevadas, esbranquiçadas, menores que 10 mm localizadas no jejuno proximal	Adenomas tubulares com displasia de baixo grau
2 (16,66%)	Ausência de lesões	Mucosa jejunal normal

Figura 4 - Imagens endoscópicas de lesão polipoide, séssil medindo 4 cm em paciente masculino de 27 anos, Spigelman IV, localizada em segunda porção duodenal

Figura 5 - Imagem endoscópica de lesões plano-elevadas esbranquiçadas menores que 10 mm, localizadas em segunda porção duodenal

Figura 6 - Imagem endoscópica de lesão plano-elevada esbranquiçada maior que 10 mm em paciente estadio de Spigelman III, localizada em segunda porção duodenal

Figura 7 - Imagem endoscópica de lesões plano-elevadas esbranquiçadas com área de depressão central avermelhada, medindo de 3 a 10 mm, localizadas em segunda porção duodenal, presentes em paciente classificado como Spigelman III

Figura 8 – Imagens endoscópicas à luz branca e ao NBI demonstrando lesão plano-elevada com área de depressão central, medindo aproximadamente 50 mm e localizada no bulbo duodenal em paciente Spigelman IV

Figura 9 - Imagem endoscópica de adenoma ampular maior com displasia de baixo grau em paciente Spigelman 0

Figura 10 - Imagens endoscópicas de lesões plano-elevadas menores que 5 mm, que corresponderam a adenomas tubulares com displasia de baixo grau no jejuno proximal em paciente com polipose duodenal avançada

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A PAF é uma doença hereditária causada por mutações germinativas no gene APC. Estas mutações predisõem ao desenvolvimento de inúmeros pólipos adenomatosos no cólon e reto, podendo estar associada a diferentes manifestações extracolônicas^{6, 17}. O carcinoma duodenal representa a forma mais comum de câncer extracolônico, estimando-se que de 3% a 8% dos pacientes eventualmente desenvolvem câncer periampular ou duodenal²⁹.

A importância das neoplasias duodenais tem sido realçada pelo impacto da colectomia profilática na redução da mortalidade por CCR nos pacientes com PAF. Em pacientes submetidos à colectomia total, o carcinoma periampular foi responsável por 22% das mortes por câncer, em média 23 anos após tratamento¹¹.

No presente estudo, ressalta-se o número de casos incluídos já submetidos à colectomia profilática. Do total dos 62 pacientes inclusos, 52 (84%) foram operados, dos quais 44 (84,6%) foram submetidos à cirurgia colorretal profilática. As características desta casuística destacam a relevância do conhecimento da evolução natural e fatores clínicos que podem aumentar o risco de desenvolvimento de câncer duodenal, tanto periampular quanto ampular.

Uma vez que a adenomatose duodenal pode evoluir para câncer com prognóstico ruim, a prevenção do mesmo mediante o tratamento adequado da polipose duodenal deve ser o principal objetivo²³. Neste sentido, os adenomas de baixo risco, pequenos, tubulares e com displasia de baixo grau devem ser submetidos à biópsia e observados; já os adenomas maiores, com tamanho maior que 10 mm, vilosos ou com displasia de alto grau devem ser tratados³⁰.

As polipectomias e ressecções endoscópicas, ou através de duodenotomia não é conduta efetiva a longo prazo, pois embora possa ser

empregada nas formas iniciais da adenomatose, determina alta taxa de recidiva e não altera o curso da doença^{30, 31}.

O tratamento radical inclui duodenectomia com ou sem pancreatectomia. Há controvérsias com relação ao papel de operações profiláticas em pacientes com adenomatose avançada Spigelman IV pela realização de duodenectomia com preservação do pâncreas ou do piloro, que resulta em morbidade aceitável e boa qualidade de vida³².

Em série do HC-FMUSP incluindo 88 pacientes portadores de PAF, com seguimento até 2006, foram encontrados três pacientes com adenocarcinoma duodenal, sendo dois deles tratados por duodeno-pancreatectomia³³. Na presente casuística, dentre os 62 pacientes avaliados, sete pacientes foram Spigelman IV, tendo sido realizadas oito mucosectomias endoscópicas em cinco pacientes, e sendo indicado tratamento cirúrgico em um caso Spigelman IV. Não foram encontrados casos de adenocarcinoma duodenal, fato este que pode ser indicador da importância da evolução do programa de seguimento na instituição ao longo do tempo.

A evolução dos equipamentos endoscópicos aprimorou a qualidade do programa de vigilância da polipose duodenal^{30, 34}. Além disso, embora o método endoscópico ideal de avaliação endoscópica duodenal na PAF não tenha sido validado mediante estudos prospectivos, recomenda-se exame endoscópico alto tanto com aparelhos de visão frontal quanto lateral, para melhor visualização da papila e região periampular³⁰. Neste sentido, os pacientes estudados foram submetidos à duodenoscopia com aparelhos de visão frontal e lateral, otimizando-se a acurácia diagnóstica nesta casuística.

Adicionalmente, a partir de 2000, com o grande avanço tecnológico na área de intestino delgado, os métodos de enteroscopia proporcionaram o acesso a toda a mucosa do trato digestório, objetivo este não alcançado pelos procedimentos disponíveis até então. As formas atuais de enteroscopia incluem: *push*-enteroscopia, cápsula endoscópica (CE), enteroscopia assistida por *overtube*, seja por balões (enteroscopia assistida por balões: duplo balão ou balão único) ou por espiral, e sem *overtube* como

balão através do colonoscópio (*through the scope-balloon assisted enteroscopy*)^{35, 36}. Neste estudo, 12 pacientes com adenomatose duodenal avançada Spigelman III ou IV foram submetidos à enteroscopia assistida por balão para avaliação da polipose jejunal.

5.1 EPIDEMIOLOGIA

O presente estudo prospectivo foi baseado em uma coorte de doentes com PAF em importante centro de referência quaternária da América Latina. Considerando que os fatores hereditários, bem como os ambientais afetam o desenvolvimento do câncer⁵, é especialmente importante analisar o comportamento biológico da adenomatose duodenal em pacientes com PAF em nosso meio. No presente trabalho, houve prevalência de 59,67% para polipose duodenal, e 20,96% para adenomatose duodenal avançada.

Leal et al. realizaram estudo retrospectivo, a partir da análise de prontuários, desde 1984 até 2005, no Hospital Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, baseado em 53 pacientes com PAF que já tinham sido submetidos à retocolotomia, dos quais 19 (36%) pacientes apresentaram pólipos duodenais. Destes, dois pacientes tiveram adenomas duodenais com displasia de alto grau, e um paciente de 76 anos apresentou adenocarcinoma de papila duodenal³⁷.

Apesar da menor prevalência da adenomatose duodenal encontrada na série brasileira descrita, os resultados do presente estudo são comparáveis a outro estudo prospectivo que inclui casuística de cinco diferentes países ocidentais, sendo descrita prevalência da polipose duodenal de 65% e 24% de polipose avançada¹⁷. Embora outros autores relataram maior prevalência de adenomatose duodenal, chegando até 74%, a prevalência da doença em estágio IV foi semelhante (7,8%) à reportada em nosso estudo³⁸. No entanto, quando comparados com dados de países orientais, a frequência de polipose duodenal é amplamente maior em nosso meio, sendo reportada apenas prevalência de 16,2% em estudos da Korea³⁹, com pouca variação na evolução da polipose duodenal em pacientes em

seguimento endoscópico ⁴⁰. Estes fatos reforçam a importância do conhecimento do comportamento biológico da doença em nossos países, permitindo adotar condutas de vigilância apropriadas à intensidade e frequência da doença próprias da população em estudo.

5.2 ADENOMATOSE DUODENAL NÃO AMPULAR

A prevalência da polipose duodenal avançada neste estudo foi de 21%. Como estadios de Spigelman III e IV implicam em doença duodenal grave, recomenda-se, neste grupo, seguimento e tratamento distintos, ou seja, acompanhamento com intervalo de 6 a 12 meses, além de se considerar provável tratamento cirúrgico ⁶. Neste sentido, foram avaliados nesta pesquisa diferentes fatores clínicos, incluindo-se: idade, sexo, presença de antecedentes familiares de PAF, manifestações extracolônicas, tipo de reconstrução e anastomose cirúrgica intestinal e a presença de adenoma de papila; e relacionados aos grupos segundo Spigelman, sendo a história familiar positiva para PAF a única variável clínica que atingiu significância estatística. A distribuição de maior número de pacientes com história familiar positiva no grupo de polipose duodenal leve, estadios 0, I e II, pode ser explicado pelo fato de que familiares de casos índices são inclusos no programa de seguimento de polipose mais precocemente, resultando em melhor prognóstico, podendo corresponder a indicador indireto de qualidade do programa de acompanhamento dos pacientes com PAF. Por outro lado, por se tratar de doença genética de baixa prevalência na população geral, o número relativamente pequeno de pacientes em cada subgrupo analisado pode ter influenciado neste resultado. No entanto, para melhor compreensão do impacto deste achado é importante analisar a história natural da doença em pacientes sem história familiar.

Aproximadamente um quarto dos pacientes com PAF não apresenta antecedentes familiares com expressão da doença e é descrito como *de novo* ou mutação espontânea do gene APC ⁴¹⁻⁴³. Nem sempre é factível obter uma história familiar acurada e nem sempre é possível a identificação

do paciente com mutação espontânea. Tunca et al.³⁶ descreveram incidência elevada de aproximadamente 71% de polipose adenomatosa sem história familiar na população turca, embora não exista relato de um registro nacional organizado de poliposes⁴⁴. Apenas alguns poucos estudos procuraram interpretar o significado clínico da mutação espontânea na polipose familiar e, em todos eles, há descrição de um fenótipo mais grave nos pacientes sem história familiar prévia da doença⁴.

A principal característica clínica da PAF é o desenvolvimento de inúmeros pólipos adenomatosos no cólon e no reto, mas a densidade deles varia muito entre os pacientes afetados. Pacientes com mutação espontânea parecem apresentar mais incidência de polipose profusa (mais de 1000 adenomas), que chega a 35% dos casos, enquanto a polipose atenuada é menos observada. Numa única instituição, observou-se que 80% dos pacientes sem história familiar foram submetidos inicialmente a proctocolectomia total com reservatório ileal por causa da densidade de pólipos no cólon e no reto, enquanto cerca de 60% dos pacientes com história familiar foram submetidos primariamente ao mesmo tratamento cirúrgico⁴.

A literatura mostra incidência duas vezes mais alta de câncer colorretal em pacientes com mutação espontânea quando comparados àqueles com história familiar da doença. Esta neoplasia também parece se desenvolver em idade significativamente mais baixa nestes pacientes (aproximadamente 33 anos), sugerindo tendência de transformação maligna mais precoce em pacientes com mutação espontânea⁴.

Neste estudo, 57,14% dos pacientes sem história familiar apresentaram câncer colorretal, enquanto 7,27% dos pacientes com história familiar desenvolveram CCR. Rustin et al. mostraram incidência de aproximadamente 38% de carcinoma colorretal em pacientes com mutação espontânea, contra 17% no grupo controle⁴³. Mais recentemente, Truta et al. publicaram resultados semelhantes, em que a incidência de câncer do cólon e do reto foi de 35% *versus* 13% em favor dos pacientes sem história familiar⁴⁵.

Embora estes achados sugiram maior agressividade da doença colônica em pacientes sem história familiar, o comportamento biológico das mutações espontâneas no desenvolvimento da polipose duodenal ainda não é bem compreendido ⁴. Os resultados deste estudo sugerem também maior gravidade da adenomatose duodenal em pacientes sem história familiar. No entanto, o número pequeno de pacientes com polipose duodenal avançada pode limitar a análise deste fato.

No presente estudo, nenhuma das variáveis clínicas relacionadas aos grupos de Spigelman apresentou relação estatisticamente significativa ao aumento de risco de adenomatose duodenal avançada não ampular. Entretanto, outros autores que avaliaram a polipose duodenojejunal em 41 casos consecutivos de PAF, reportaram que a idade avançada e mutações na parte central do gene APC (códon 279 – 1309) foram fatores de risco para o desenvolvimento de polipose duodenojejunal avançada ²⁷. Dois anos mais tarde, o mesmo grupo de especialistas demonstraram, mediante estudo prospectivo, em 58 doentes com PAF, durante seguimento de 48 meses, que só o escore inicial de Spigelman maior do que sete pontos foi fator de risco para o desenvolvimento de displasia de alto grau, não havendo associação entre idade ou sítio de mutação do APC e gravidade da polipose duodenojejunal ²⁶.

5.3 CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS DOS ADENOMAS NÃO AMPULARES

Esforços vêm sendo realizados para identificar as características endoscópicas que podem predizer os achados histológicos de doença avançada, através do uso da endoscopia de alta resolução e NBI ⁴⁶. No entanto, só o tamanho maior que 1 cm tem sido definido como característica endoscópica associada à presença de focos de displasia de alto grau e ao risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma duodenal ^{30, 46}. Na casuística estudada, lesões com área de depressão central corresponderam, na histologia, com adenomas tubulovilosos, ou tubulares com displasia de alto grau, mesmo sendo lesões menores do que 10 mm. Este dado

endoscópico pode orientar o endoscopista acerca das características que devem ser procuradas para o direcionamento efetivo das biópsias das lesões nestes pacientes.

A imagem dos diversos tipos de lesões descritas parece corresponder a lesões com padrão endoscópico similar em diferentes etapas de evolução. Assim, lesões plano-elevadas, esbranquiçadas, menores do que 10 mm, corresponderam na histologia a adenomas tubulares com displasia de baixo grau; e lesões com características endoscópicas similares, mas com tamanho maior do que 10 mm, apresentaram arquitetura tubulovilosa. Igualmente, lesões com centro deprimido menores que 10 mm foram associadas a histologia tubular ou tubulovilosa com displasia de baixo grau, ou adenomas tubulares com displasia de alto grau; enquanto lesões com características endoscópicas similares, mas tamanho maior do que 10 mm, foram associadas à histologia mais avançada, com achado de adenomas tubulovilosos com displasia de alto grau. Estes achados permitem identificar características endoscópicas que podem fazer diferenciação das lesões que são classificadas como adenomas avançados. Entretanto, a avaliação prospectiva destas lesões é necessária para esclarecer de forma mais objetiva o risco de progressão associado aos diferentes padrões endoscópicos observados. Por outro lado, o desenvolvimento de aparelhos de alta resolução e a introdução de novas tecnologias como a endomicroscopia confocal poderiam contribuir na avaliação endoscópica e definição de padrões celulares e subcelulares em tempo real próprios para cada tipo de lesão ^{34, 47, 48}.

Analisando-se a localização dos adenomas duodenais, foi classicamente descrito que a maioria das displasias ocorre na segunda e terceira porções do duodeno ⁴⁹. No entanto, no presente trabalho, observou-se que o bulbo duodenal não foi uma localização pouco frequente para adenomas avançados. Apesar de que a metodologia ideal para o exame endoscópico duodenal em pacientes com PAF não tenha sido validada através de estudos prospectivos ³⁰, este achado confirma a importância da realização do exame endoscópico com ambos aparelhos de visão frontal e

lateral, já que ambos os campos de visão podem oferecer informações complementares das diferentes áreas anatômicas do duodeno.

Quando comparada a análise histológica baseada em biópsias, com os achados do espécimen ressecado através da mucosectomia endoscópica, houve um caso de uma paciente inicialmente avaliada como Spigelman III, que foi reclassificada como Spigelman IV. O subestadiamento dos pacientes baseado na análise das biópsias foi previamente reportado ³⁹. Lesões maiores podem mostrar grau variável de heterogeneidade histológica, com presença de mucosa normal, displasia leve até displasia de alto grau e câncer dentro da mesma peça ⁵⁰. Contudo, lesões maiores tem maior risco de malignidade, e a qualidade do direcionamento das biópsias mediante avaliação macroscópica detalhada é fundamental para estimar o risco de degeneração maligna individual para cada paciente ³⁹.

5.4 ADENOMAS AMPULARES

Na casuística estudada, sete pacientes apresentaram adenomas da papila duodenal, dos quais seis casos foram adenomas menores e um adenoma maior, observando-se variabilidade na classificação de Spigelman, como foi previamente descrito na literatura ²³. Com relação ao caso de adenoma maior de papila duodenal que foi submetido à ampulectomia endoscópica, é importante ressaltar a importância da vigilância em razão da frequência de recidiva reportada para adenomas maiores após ampulectomia endoscópica. A recorrência de adenomas ampulares menores é menos frequente ⁵¹. Estes achados sugerem que além do tamanho, o ritmo de crescimento das lesões ampulares pode ser uma característica clinicamente relevante. Assim, o maior tamanho das lesões, que é associado proporcionalmente à maior taxa de recorrência, pode ser indicador indireto do ritmo de crescimento destas lesões.

Quando analisada a relação de variáveis clínicas com a presença de adenoma de papila, houve associação com a presença de manifestações extracolônicas e câncer colorretal. Na análise multivariável, só a variável

manifestações extracolônicas atingiu significância estatística, demonstrando associação independente desta variável com a presença de adenoma de papila. Estes dados sugerem a possibilidade de que, clinicamente, a presença de manifestações extracolônicas pode chamar a atenção para a pesquisa minuciosa de adenoma de papila, e vice-versa. Entretanto, o número pequeno do grupo de pacientes com adenoma de papila estudados pode limitar recomendações neste sentido.

5.5 POLIPOSE JEJUNAL

A enteroscopia representa a avaliação endoscópica do duodeno, jejuno e íleo. O comprimento do intestino delgado é de aproximadamente 5 a 7 metros, fato que deve ser considerado durante a escolha do método a se empregar. Esquemáticamente, os 2/5 proximais do intestino delgado correspondem ao jejuno, e os 3/5 distais, ao íleo ³⁵.

A partir de 2000, com o grande avanço tecnológico na área de intestino delgado, os métodos de enteroscopia proporcionaram o acesso a toda a mucosa do trato digestório, objetivo este não alcançado pelos procedimentos disponíveis até então. As formas atuais de enteroscopia incluem: *push*-enteroscopia, CE, enteroscopia assistida por *overtube*, seja por balões (enteroscopia assistida por balões: duplo balão ou balão único) ou por espiral, e sem *overtube* como balão através do colonoscópio (*through the scope-balloon assisted enteroscopy*) ^{35, 36}.

A CE tem demonstrado ser um procedimento seguro e minimamente invasivo para a visualização do intestino delgado. Estudos em pacientes com PAF baseados na abordagem do intestino delgado com CE têm demonstrado a presença de pólipos jejunais em até 87% dos casos ^{19, 52-54}. Adicionalmente, a CE tem demonstrado a presença de pequenas lesões ileais, classificadas como hiperplasia linfoide, sendo este achado comum no íleo terminal de pacientes com PAF ⁵⁵. Entretanto, quando comparada à enteroscopia assistida por balão, a CE tem mostrado subestimar o tamanho

das lesões, além da impossibilidade da confirmação histopatológica e realização de terapêutica endoscópica ⁵⁶.

No presente estudo, optou-se pelo emprego de enteroscopia assistida por balão pelas vantagens que a técnica oferece em termos de confirmação histopatológica das lesões e possibilidade de terapêutica endoscópica, com resultados comparáveis a outros estudos baseados no emprego desta modalidade na avaliação da polipose jejunal em pacientes com PAF ^{54, 57}.

A prevalência de polipose jejunal em pacientes com adenomatose duodenal avançada foi de 83,33%, sendo as lesões encontradas adenomas tubulares com displasia de baixo grau localizadas no jejuno proximal. Estes dados são comparáveis com a prevalência de 90% de pólipos jejunais reportados em outros estudos, onde foi utilizada enteroscopia assistida por balão em pacientes com PAF ²⁴. Contudo, a importância das lesões distais ao ligamento de Treitz no intestino delgado remanescente não é bem conhecida. Assim, não há consenso sobre a utilidade de vigilância desta parte do trato gastrointestinal em doentes com PAF, ou na modalidade de diagnóstico preferido neste cenário ¹⁹.

Por outro lado, o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma no intestino delgado não é restrito ao duodeno. Assim, casos de adenocarcinoma jejunal em pacientes que não foram submetidos à avaliação enteroscópica prévia têm sido descritos na literatura ^{58, 59}. Neste sentido, Ruys et al. descreveram três pacientes com PAF com idade entre 57 e 71 anos que apresentaram doença duodenal avançada e adenocarcinoma jejunal, sendo dois destes casos de prognóstico não favorável ⁵⁸. A gravidade da adenomatose duodenal é preditora da polipose jejunal ²⁴. Adenomas no jejuno não são encontrados em pacientes sem adenomas no duodeno e, por outro lado, 5/6 casos de adenocarcinoma jejunal reportados na literatura foram descritos em pacientes Spigelman IV ^{24, 25}. Apesar da alta prevalência de adenomas jejunais em pacientes com adenomatose duodenal avançada nesta casuística, estas lesões não foram clinicamente significativas. Levando em consideração que pacientes com polipose duodenal Spigelman III e IV são potencialmente cirúrgicos, enteroscopia

assistida por balão pode ser indicada de forma individualizada neste subgrupo de doentes na avaliação da extensão do acometimento jejunal.

5.6 DISTRIBUIÇÃO FAMILIAR DA POLIPOSE DUODENAL

Neste estudo, 28 pacientes relacionados a 12 famílias diferentes foram estudados. Observou-se estágio de Spigelman similar entre os diferentes parentes de cada família. Assim, quatro pacientes de duas famílias diferentes foram classificados como Spigelman IV; 20 pacientes relacionados a oito famílias apresentavam estágio 0, I ou II; e quatro pacientes de outras duas famílias foram Spigelman II ou III (Tabela 10).

Embora a PAF seja doença autossômica dominante com penetrância de 100% na polipose colônica ⁶, o espectro de manifestações clínicas relacionadas à doença pode apresentar comportamento biológico diferente. Segregação familiar da adenomatose duodenal é sugerida baseada nos resultados da distribuição familiar de estágios de Spigelman similar nos diferentes parentes inclusos neste estudo. O pequeno número de pacientes relacionados nesta casuística pode limitar a análise estatística para esta associação. No entanto, nossos resultados são consistentes com os achados de estudo mais amplo publicado por Sanabria et al., realizado em 144 pacientes relacionados a 74 famílias que mostraram que a ocorrência e gravidade das neoplasias periampulares em pacientes com PAF segrega em famílias ⁶⁰. Outro estudo que teve como objetivo identificar fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de câncer duodenal em pacientes com PAF, sugeriu também padrão de segregação familiar para adenomatose duodenal ²³. Com base nestas observações, sugere-se que o acompanhamento dos parentes com PAF seja realizado no mesmo centro especializado, especialmente naquelas famílias que apresentam consistentemente adenomatose duodenal avançada. Nos casos em que isso não pode ser possível, deve ser estabelecida estreita comunicação entre as equipes que acompanham os parentes da mesma família.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, conseguiu-se demonstrar diferentes evoluções clínicas dos pacientes com PAF. Ademais, sabe-se que a adenomatose duodenal avançada na PAF é manifestação clínica de difícil controle. Sendo assim, a conduta clínica deve ser individualizada, considerando-se também as recomendações feitas por estudiosos e pesquisadores da literatura internacional.

A adequada avaliação endoscópica dos adenomas duodenais, através da aplicação de tecnologias de alta definição de imagem e magnificação a nível celular, pode evidenciar características específicas em diferentes momentos da evolução da doença.

É auspiciosa a identificação de marcadores preditores da evolução clínica, através da descoberta de novas moléculas envolvidas na progressão da doença duodenal ou em outros órgãos ou tecidos, estratificando melhor o risco dos pacientes e suas famílias, contribuindo assim para melhor definição da estratégia terapêutica e de seguimento desta doença.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Diante dos dados obtidos nesta casuística e das condições de realização da presente pesquisa, pode-se concluir que:

1. A prevalência da adenomatose duodenal avançada e de adenomas ampulares é clinicamente significativa em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar em nosso meio.
2. A prevalência de adenomas jejunais em pacientes com adenomatose duodenal avançada é alta, apesar de não serem lesões clinicamente significativas. No entanto, enteroscopia deve ser indicada de forma individualizada em casos de polipose duodenal avançada na avaliação da extensão do acometimento jejunal.
3. A intensidade da adenomatose duodenal pode ser previsível a partir da gravidade da polipose duodenal de algum parente de primeiro grau.
4. A presença de manifestações extracolônicas reforça a necessidade de avaliação da região da papila de Vater, desde que houve associação independente entre a presença de adenomas ampulares e as mesmas.

8 ANEXOS

ANEXO 1. Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: PERFIL ENDOSCÓPICO DA MUCOSA DO INTESTINO DELGADO NA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR. ASPECTOS CLÍNICOS, MOLECULARES E IMUNO-HISTOQUÍMICOS
Pesquisador Responsável: Adriana Vaz Safatle-Ribeiro **Versão:** 3
Pesquisador Executante: Marianny Nazareth Sulbarán Nava **CAAE:** 33404214.2.0000.0068
Co-autores: Fabio Guilherme Casserta Maryssaél Campos, Leonardo Alfonso Bustamante Lopez, Robson Kiyoshi Ishida, Rogério Kuga, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, Paulo Sakai, Sérgio Carlos Nahas, Ivan Ceconello, Ulysses Ribeiro Júnior.
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12328

Número do Parecer: 1.391.559

Data da Relatoria: 20/01/2016

Apresentação do Projeto: Perfil endoscópico da mucosa do intestino delgado na polipose adenomatosa familiar. Aspectos clínicos, moleculares e imuno-histoquímicos.

Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: 1) Avaliar a prevalência e a intensidade da adenomatose duodenojejunal em pacientes com PAF em nosso meio, através do método endoscópico2); Correlacionar mutações do gene APC e marcadores de imunohistoquímica com a gravidade fenotípica da adenomatose duodenojejunal. Objetivo Secundário: 3) Correlacionar a intensidade da adenomatose duodenal com a gravidade da polipose colônica4) Correlacionar os tipos de mutações do gene APC com a expressão fenotípica de adenomas de anastomose e bolsa ileal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: relacionados à coleta de sangue, à duodenoscopia com biópsia, enteroscopia de duplo balão - via oral com biópsia, enteroscopia de duplo balão - via anal com biópsia: O paciente pode apresentar cólicas após o exame, geralmente facilmente tratada com analgésicos. Os riscos associados à realização de duodenoscopia e enteroscopia de duplo balão são raros, como pancreatite e perfuração, inerentes a qualquer outro exame endoscópico, além dos riscos associados à sedação. Benefícios: Indiretos. Ao final do estudo, poder-se-á concluir se existe algum fator que apresente associação com a predisposição para malignidade da mucosa do intestino delgado em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar, oferecendo melhor conhecimento da doença e, consequentemente, melhor abordagem clínica aos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa devidamente avaliada em pareceres prévios. No momento, apresentação de emenda - Participação do HSL (Hospital Sírio Libanês).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados.

Recomendações: Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

São Paulo, 20 de janeiro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

ANEXO 2. Registro do estudo na plataforma do *Clinical Trials*

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Advanced Search Help Studies by Topic Glossary

Now Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

Find Studies » »

About Clinical Studies » »

Submit Studies » »

Resources » »

About This Site » »

Text Size

HomeFind StudiesStudy Record Detail

Small Bowel Endoscopic Evaluation in Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified January 2016 by University of Sao Paulo

Sponsor:

University of Sao Paulo

Information provided by (Responsible Party):

Marianny Sulbaran, University of Sao Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02656134

First received: January 2, 2016

Last updated: January 12, 2016

Last verified: January 2016

History of Changes

Full Text View Tabular ViewNo Study Results PostedDisclaimerHow to Read a Study Record

Purpose

Background and study aim The relative risks of duodenal adenocarcinoma and ampullary carcinoma in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) have been estimated 100 to 330 times higher than in general population. However risk factors, including a genotype-phenotype association for duodenal cancer in FAP has not been fully understood. The aim of this study is to determine risk factors associated with the development of advanced duodenal polyposis and ampullary adenomas in colectomized patients with FAP.

Condition Intervention

Familial Adenomatous Polyposis

Procedure: Duodenoscopy and enteroscopy

Genetic: Molecular analysis.

Study Type: Observational [Patient Registry]
Study Design: Observational Model: Cohort
Time Perspective: Prospective
Target Follow-Up Duration: 2 Years
Official Title: Small Bowel Endoscopic Evaluation in Familial Adenomatous Polyposis: A Prospective Clinical, Immunopathologic and Molecular Analysis

Resource links provided by NLM:

Genetics Home Reference related topics: familial adenomatous polyposis
Genetic and Rare Diseases Information Center resources: Familial Adenomatous Polyposis MYH-associated Polyposis
U.S. FDA Resources

Further study details as provided by University of Sao Paulo:

Primary Outcome Measures:
Genetic profile in FAP patients [Time Frame: one year] [Designated as safety issue: No]

Biospecimen Retention: Samples With DNA
Small bowel biopsies and blood samples

Estimated Enrollment: 55
Study Start Date: March 2015
Estimated Study Completion Date: December 2016
Estimated Primary Completion Date: September 2016 (Final data collection date for primary outcome measure)

Intervention Details:

Procedure: Duodenoscopy and enteroscopy
All patients will undergo duodenoscopy and classified according to Spigelman. Patients classified as Spigelman III and IV will undergo enteroscopy.

Genetic: Molecular analysis.

DNA analysis

Other Name: Immunohistochemistry

Eligibility

Ages Eligible for Study: 15 Years to 65 Years (Child, Adult)

Genders Eligible for Study: Both

Accepts Healthy Volunteers: No

Sampling Method: Non-Probability Sample

Study Population

Patients with Familial Adenomatous Polyposis with colectomy, or scheduled for surgery.

Criteria

Inclusion Criteria:

Patients with Familial Adenomatous Polyposis with colectomy, or scheduled for surgery.

Exclusion Criteria:

Pregnancy, lactation

Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see Learn About Clinical Studies.

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT02656134

Contacts

Contact: Marianny Sulbaran, MD 5511 948526841
 mariannysulbaran@gmail.com

Locations

Brazil

University of Sao Paulo Medical School Recruiting
 Sao Paulo, Brazil

Contact: Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, MD, PhD

Contact adrisafatleribeiro@terra.com.br

Sponsors and Collaborators

University of Sao Paulo

Investigators

Principal Investigator: Marianny Sulbaran, MD PhD

More Information

Publications:

Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, Martinez CA. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Aug 10;7(10):950-9. doi: 10.4253/wjge.v7.i10.950. Review.

Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillips RK, Costello C, DeCosse JJ. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol.* 1994 Aug;47(8):709-10.

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut.* 2002 May;50(5):636-41.

Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Fam Cancer.* 2011 Sep;10(3):491-9. doi: 10.1007/s10689-011-9433-2.

Responsible Party: Marianny Sulbaran, GI endoscopist, ongoing MSc, PhD, University of Sao Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02656134 History of Changes

Other Study ID Numbers: Small bowel profile in FAP

Study First Received: January 2, 2016

Last Updated: January 12, 2016

Health Authority: Brazil: Ethics Committee

Keywords provided by University of Sao Paulo:

Familial Adenomatous Polyposis

ANEXO 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ____/____/_____
ENDEREÇO: _____ Nº ____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL _____
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ____/____/_____
ENDEREÇO: _____ Nº ____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ***“Perfil endoscópico da mucosa do intestino delgado na polipose adenomatosa familiar. Aspectos Clínicos, moleculares e imuno-histoquímicos”***

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof^{fa}. Dra. Adriana Vaz Safatle Ribeiro

CARGO/FUNÇÃO: Médica. CRM: 60.168

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano

2. Desenho do estudo e objetivo(s)

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa, pois realizou uma cirurgia de colectomia (retirada de uma parte do intestino) devido a uma doença chamada polipose adenomatosa familiar.

Este projeto tem como objetivo verificar quantas pessoas que fizeram esta cirurgia (colectomia) desenvolveram também a doença (adenomatose) em outras partes do intestino (duodeno e jejuno).

Além disso, esta pesquisa visa determinar que fatores estariam associados ao desenvolvimento desta doença (alterações genéticas, alterações nas células do intestino). Para isso, serão analisadas informações do seu prontuário no hospital e serão realizados exames de sangue e de duodenoscopia, de enteroscopia via oral e de enteroscopia via anal.

3. Procedimentos não rotineiros que serão realizados:

Caso você aceite participar desta pesquisa, você realizará alguns exames.

Coleta de Sangue: Com uma agulha será retirado uma amostra de sangue de cerca de 12 mL (uma colher de sopa). Este exame será realizado para avaliar se há a presença de uma alteração genética no seu DNA (gene APC).

Duodenoscopia com biópsia: Será introduzido um tubo flexível pela sua boca para que seu intestino possa ser avaliado. Durante este exame, 11 (onze) pequenos fragmentos serão retirados para serem analisados.

Enteroscopia de duplo balão - via oral com biópsia: Este exame será realizado apenas se forem encontrados adenomas maiores no exame de duodenoscopia. Será introduzido um tubo flexível pela sua boca para que seu intestino possa ser avaliado. Durante este exame, 10 (dez) pequenos fragmentos serão retirados para serem analisados. Este exame será agendado em outro dia.

Enteroscopia de duplo balão - via anal com biópsia: Este exame será realizado apenas se forem encontrados adenomas maiores no exame de duodenoscopia. Será introduzido um tubo flexível pelo ânus para que seu intestino possa ser avaliado. Durante este exame, 10 (dez) pequenos fragmentos serão retirados para serem analisados.

A todos participantes será garantida assistência para qualquer problema decorrente da realização de qualquer intervenção neste estudo. Todos os procedimentos deste protocolo serão realizados por profissionais treinados, experientes e habilitados para cada atividade específica.

4. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Caso você aceite participar desta pesquisa, não haverá nenhuma alteração no seu tratamento e acompanhamento nesta instituição.

5. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

Para evitar eventuais riscos ou desconfortos, todos os procedimentos desta pesquisa serão realizados por profissionais experientes, capacitados e habilitados para cada atividade específica. Você deverá procurar o serviço de emergência do HC sempre que apresentar qualquer complicação.

Coleta de Sangue: Você poderá sentir uma picada da agulha e poderá aparecer uma mancha roxa (hematoma) no local desta picada.

Duodenoscopia com biópsia, enteroscopia de duplo balão - via oral com biópsia, enteroscopia de duplo balão - via anal com biópsia: Para evitar desconfortos, um medicamento será injetado na veia do seu braço para que você durma durante o exame. Durante o procedimento, é necessária insuflação de ar no intestino para que o intestino seja devidamente visualizada, o que pode ocasionar cólicas após o exame, geralmente facilmente tratada com analgésicos. Os riscos associados à realização de duodenoscopia e enteroscopia de duplo balão são raros, como pancreatite e perfuração, inerentes a qualquer outro exame endoscópico.

6. Benefícios para o participante

No final do estudo, poderemos concluir se existe algum fator que apresente associação com a predisposição para malignidade da mucosa do intestino delgado em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar, oferecendo melhor conhecimento da doença e, conseqüentemente, melhor abordagem clínica aos pacientes.

7. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Caso você não aceite participar desta pesquisa, não haverá nenhuma alteração do seu tratamento nesta instituição.

8. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a **Dra. Adriana Vaz Safatle Ribeiro** que pode ser encontrada no endereço Rua Enéas Carvalho de Aguiar, 155, 6º. Andar, Bloco 3, Serviço de Endoscopia, telefone em horário comercial (11) 26616221 e no telefone (11) 996744902 (24 horas). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

9. Garantia da liberdade da retirada de consentimento

Você pode retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

10. Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

11. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados dos exames, ou qualquer outro procedimento desta pesquisa que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

12. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira, sua participação nesta pesquisa é voluntária. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Você terá o direito de solicitar indenização no caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

13. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ***“Perfil endoscópico da mucosa do intestino delgado na polipose adenomatosa familiar. Aspectos Clínicos, moleculares e imuno-histoquímicos”***.

Eu discuti com o médico sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assino 2 (duas) vias deste documento, as quais uma ficará com o médico e sua equipe e a outra via será entregue para mim.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do médico que obteve o consentimento

Data ____/____/____

ANEXO 4. Classificação endoscópica de Paris para neoplasias superficiais gastrointestinais

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil / Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2016. 124p.
2. Greene FL, American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. New York, NY: Springer; 2002.
3. Campos FG, Imperiale AR, Seid VE, Perez RO, da Silva e Sousa AH, Kiss DR, Habr-Gama A, Cecconello I. Rectal and pouch recurrences after surgical treatment for familial adenomatous polyposis. J Gastrointest Surg. 2009;13:129-36.
4. Campos FG. Polipose Adenomatosa Familiar. Bases do diagnóstico, tratamento e vigilância. São Caetano do Sul, SP: Yendis editora; 2010.
5. Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary colorectal cancer: genetics and screening. Surg Clin North Am. 2015;95:1067-80.
6. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. Gut. 2005;54:1034-43.
7. Trimbath JD, Giardiello FM. Review article: genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1843-57.
8. Lynch HT, Thorson AG, McComb RD, Franklin BA, Tinley ST, Lynch JF. Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. Dig Dis Sci. 2001;46:2325-32.

9. Al-Sukhni W, Aronson M, Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am.* 2008;88:819-44, vii.
10. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrthøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57:704-13.
11. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 1990;33:639-42.
12. Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, Cohen Z, Gallinger S. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:384-7.
13. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:674-8.
14. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1988;1:1149-51.
15. Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy.* 1999;31:412-6.
16. Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:322-9.

17. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Vasen HF, Group DS. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53:381-6.
18. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1992;102:1980-2.
19. Koornstra JJ. Small bowel endoscopy in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:359-68.
20. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2:783-5.
21. Jaganmohan S, Lynch PM, Raju RP, Ross WA, Lee JE, Raju GS, Bhutani MS, Fleming JB, Lee JH. Endoscopic management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis--a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2012;57:732-7.
22. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002;50:636-41.
23. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, Phillips RK, Clark SK. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:659-63.
24. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM, Fockens P, Dekker E. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer*. 2013;12:51-6.

25. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, Moriyama T, Yada S, Nakamura S, Yao T, Iida M. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:911-9.
26. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY, Ponchon T, Chayvialle JA. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol.* 2004;22:493-8.
27. Saurin JC, Ligneau B, Ponchon T, Leprêtre J, Chavaillon A, Napoléon B, Chayvialle JA. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:342-7.
28. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000;47:251-5.
29. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:57-67.
30. Saurin JC, Pioche M, Rivory J. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients: medical objectives and technical requirements. *Endosc Int Open.* 2015;3:E456-7.
31. Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, Martinez CA. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:950-9.

32. Mackey R, Walsh RM, Chung R, Brown N, Smith A, Church J, Burke C. Pancreas-sparing duodenectomy is effective management for familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1088-93; discussion 93.
33. Campos FG. Polipose adenomatosa familiar. Características clínicas e resultados do tratamento cirúrgico [tese (livre-docência)]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.
34. Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Fam Cancer*. 2011;10:491-9.
35. Safatle-Ribeiro AV, Kuga R, Ishida R, Furuya C, Ribeiro U, Cecconello I, Ishioka S, Sakai P. Is double-balloon enteroscopy an accurate method to diagnose small-bowel disorders? *Surg Endosc*. 2007;21:2231-6.
36. Sulbaran M, de Moura E, Bernardo W, Morais C, Oliveira J, Bustamante-Lopez L, Sakai P, Mönkemüller K, Safatle-Ribeiro A. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016;4:E151-63.
37. Leal RF, Ayrizono MeL, Coy CS, Callejas-Neto F, Fagundes JJ, Góes JR. [Gastroduodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis after rectocolectomy]. *Arq Gastroenterol*. 2007;44:133-6.
38. Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlström J, Martinsson T, Nordling M, Hultcrantz R. Periapillary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology*. 2001;121:1127-35.

39. Park SY, Ryu JK, Park JH, Yoon H, Kim JY, Yoon YB, Park JG, Lee SH, Kang SB, Park JW, Oh JH. Prevalence of gastric and duodenal polyps and risk factors for duodenal neoplasm in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Gut Liver*. 2011;5:46-51.
40. Maehata Y, Esaki M, Hirahashi M, Kitazono T, Matsumoto T. Duodenal adenomatosis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Endosc*. 2014;26 Suppl 2:30-4.
41. Ripa R, Bisgaard ML, Bülow S, Nielsen FC. De novo mutations in familial adenomatous polyposis (FAP). *Eur J Hum Genet*. 2002;10:631-7.
42. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3:121-5.
43. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:52-5.
44. Tunca B, Menigatti M, Benatti P, Egeli U, Cecener G, Pedroni M, Scarselli A, Borghi F, Sala E, Yilmazlar T, Zorluoglu A, Yerci O, de Leon MP. Investigation of APC mutations in a Turkish familial adenomatous polyposis family by heteroduplex analysis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:567-71.
45. Truta B, Allen BA, Conrad PG, Weinberg V, Miller GA, Pomponio R, Lipton LR, Guerra G, Tomlinson IP, Sleisenger MH, Kim YS, Terdiman JP. A comparison of the phenotype and genotype in adenomatous polyposis patients with and without a family history. *Fam Cancer*. 2005;4:127-33.
46. Lopez-Ceron M, van den Broek FJ, Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:542-50.

47. Safatle-Ribeiro AV, Baba ER, Faraj SF, Rios JT, de Lima MS, Martins BC, Geiger SN, Pennacchi C, Gusman C, Kawaguti FS, Uemura RS, de Melo ES, Ribeiro Junior U, Maluf-Filho F. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy in lugol-unstained esophageal superficial lesions of patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc.* 2016 Sep 30. pii. S0016-5107(16)30631-9.
48. De Palma GD. Confocal laser endomicroscopy in the "in vivo" histological diagnosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5770-5.
49. Will OC, Man RF, Phillips RK, Tomlinson IP, Clark SK. Familial adenomatous polyposis and the small bowel: a loco-regional review and current management strategies. *Pathol Res Pract.* 2008;204:449-58.
50. Drini M, Speer A, Dow C, Collier N, Bhathal P, Macrae FA. Management of duodenal adenomatosis in FAP: single centre experience. *Fam Cancer.* 2012;11:167-73.
51. Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR, Odze R, Gala MK, Kelsey PB, Forcione DG, Brugge WR, Casey BW, Syngal S, Chung DC. Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. *Surg Endosc.* 2014;28:2349-56.
52. Iaquinto G, Fornasarig M, Quaia M, Giardullo N, D'Onofrio V, Iaquinto S, Di Bella S, Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:61-7.
53. Günther U, Bojarski C, Buhr HJ, Zeitz M, Heller F. Capsule endoscopy in small-bowel surveillance of patients with hereditary polyposis syndromes. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1377-82.

54. Mönkemüller K, Fry LC, Ebert M, Bellutti M, Venerito M, Knippig C, Rickes S, Muschke P, Röcken C, Malfertheiner P. Feasibility of double-balloon enteroscopy-assisted chromoendoscopy of the small bowel in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy*. 2007;39:52-7.
55. Katsinelos P, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis I, Fasoulas K, Paroutoglou G. Wireless capsule endoscopy in detecting small-intestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:6075-9.
56. Wong RF, Tuteja AK, Haslem DS, Pappas L, Szabo A, Ogara MM, DiSario JA. Video capsule endoscopy compared with standard endoscopy for the evaluation of small-bowel polyps in persons with familial adenomatous polyposis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2006;64:530-7.
57. Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S, Iida M. Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double-balloon method in patients with obscure bleeding and polyposis. *Endoscopy*. 2005;37:827-32.
58. Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ, Dekker E, Mathus-Vliegen EM. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:731-3.
59. Mathus-Vliegen EM, Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ, Dekker E. Response to jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:279-80.
60. Sanabria JR, Croxford R, Berk TC, Cohen Z, Bapat BV, Gallinger S. Familial segregation in the occurrence and severity of periampullary neoplasms in familial adenomatous polyposis. *Am J Surg*. 1996;171:136-40; discussion 40-1.

9 APÊNDICES

APÊNDICE 1

UEG Week Official
Registration Partner
MONDIAL CONGRESS &
EVENTS

Operngasse 20b
A-1040 Vienna, Austria

T +43 1 588 040
F +43 1 588 041 85

uegweek.registration@
mondial-congress.com

United European
Gastroenterology GmbH
House of European
Gastroenterology
Wickenburggasse 1
A-1080 Vienna, Austria

T +43 1 997 16 39
F +43 1 997 16 39 10

Austrian Commercial
Register
FN 443867 x

uegweek@ueg.eu
www.ueg.eu

Marianny Sulbaran

Hospital Das Clinicas, University of Sao Paulo
School of Medicine
Rua Jose Antonio Coelho, 207, apto 13,
04011060
04011060-Sao Paulo
Brazil

Reference: 2912

Dear Marianny Sulbaran,

Congratulations on your acceptance as one of the UEG International Scholars 2016. We herewith confirm that you have been registered for UEG Week Vienna 2016 including the Postgraduate Teaching Programme. As UEG International Scholar, your congress registration is free of charge and your registration fee will be waived!

You will receive the Congress documents upon arrival at the registration counters at the congress venue:

Austria Center Vienna
Bruno-Kreisky-Platz 1
A-1220 Vienna

If you have any questions please don't hesitate to contact the official registration partner at uegweek.registration@mondial-congress.com.

We look forward to welcoming you in Vienna.

Yours sincerely,

United European Gastroenterology GmbH

APÊNDICE 2

24th UEG Week Vienna 2016
October 15-19, 2016
Austria Center Vienna, Vienna Austria

UEG Week Official
Registration Partner
MONDIAL CONGRESS &
EVENTS

Operngasse 20b
A-1040 Vienna, Austria

T +43 1 588 040
F +43 1 588 041 85

uegweek.registration@
mondial-congress.com

United European
Gastroenterology GmbH
House of European
Gastroenterology
Wickenburggasse 1
A-1080 Vienna, Austria

T +43 1 997 16 39
F +43 1 997 16 39 10

Austrian Commercial
Register
FN 443867 x

uegweek@ueg.eu
www.ueg.eu

ID: 2912

Marianny Sulbaran

Hospital Das Clinicas, University of Sao Paulo School of Medicine
Rua Jose Antonio Coelho, 207, apto 13, 04011060
04011060-Sao Paulo
Brazil

Email: mariannysulbaran@gmail.com

Letter of Invitation

Dear Marianny Sulbaran,

We are pleased to learn that you intend to attend UEG Week Vienna 2016.

We gladly extend to you a cordial invitation to take part in this international meeting and share your experience with colleagues from all around the world. Leading personalities in your field will gather in Vienna, Austria to debate and evaluate new basic finding and studies.

The purpose of this meeting is to teach and inform about the state- of-the-art in the field of gastroenterology, clinical applications and research. International experts will present the latest developments, case studies and research results.

Furthermore, a wide range of equipment relevant to the field of gastroenterology will be presented at this international congress.

UEG confirms that **Marianny Sulbaran** has been granted free registration for UEG Week Vienna 2016 and €1,000 for travel and accommodation expenses within the scope of the UEG International Scholarship Programme.

We look forward to welcoming you in Vienna.

Yours sincerely,

United European Gastroenterology GmbH

Date of Birth	1981-12-10
Gender	female
Passport Number	090973376
Nationality	Venezulana

APÊNDICE 3

Maresa Wiener <M.Wiener@ueg.eu>

Jul 7

to me

Dr. Marianny Sulbaran, Hospital Das Clinicas, University of Sao Paulo School of Medicine, Gastrointestinal Endoscopy Service. Gastroenterology Department, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Bloco 3, São Paulo - SP, Brasil, 04011060, Sao Paulo, BR

Your email: mariannysulbaran@gmail.com

Vienna, Thursday July 07, 2016

UEG Week 2016 October 15-19, 2016, Vienna - Austria

Dear Dr. Marianny Sulbaran,

Thank you for having submitted an abstract for UEG Week 2016 to be held in Vienna this October.

Congratulations! Your abstract N° **993** Title: **Risk factors for advanced small bowel disease in Familial Adenomatous Polyposis: A prospective, single-center study** has been accepted for **POSTER presentation** and publication.

Your abstract has been renumbered and the new number is:

P1624

Your poster will be displayed on:

Date and time: **Wednesday, October 19, 2016 from 09:00-14:00**
 Place: **Poster exhibition – Hall X4 and X5**
 Poster Session: **Small Intestinal III**
 Presenting author: **Dr. Marianny Sulbaran**
 Hanging: **08:00 – 09:00**
 Removal: **14:00 - 14:30**

Poster Viewing takes place from 10:30 – 17:00 on Monday, 09:00 – 17:00 on Tuesday and from 09:00 – 14:00 on Wednesday. Posters are hung for **one day** and are **changed daily**. The poster needs to be removed after the end of the viewing period. Posters that have not been removed after the end of the viewing period will be disposed of.

Please note that **you are requested** to be next to your poster, **from 12:30 - 13:30!**

During this time members of the **UEG Week Faculty will be visiting your poster and interacting with you.**

In case you are not able to be next to your poster during this period, you are responsible that at least one of the co-authors replaces you. This poster presentation should be considered as important as an oral presentation!

□ **IMPORTANT INFORMATION**

□ Poster wall: 115 cm (height) x 144,5 cm (width).

Size: The required poster size is Din A0 **84,1 cm high x 118,9 cm wide (compulsory)**

Format: **Landscape**

APÊNDICE 4

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg week
24th United European Gastroenterology Week
October 15-19, 2016 | Vienna, Austria

Risk factors for advanced small bowel disease in Familial Adenomatous Polyposis: a prospective, single-center study

M. Sulbaran, F.G. Campos, U. Ribeiro Jr, H.S. Kishi, E.G.H. de Moura, P. Sakai, L. Bustamante-López, M. Tomitão, S.C. Nahas, A.V. Safatle-Ribeiro
Gastrointestinal Endoscopy Unit - University of Sao Paulo School of Medicine, Brazil

BACKGROUND

- Prophylactic colectomy in patients with Familial Adenomatous Polyposis (FAP) has risen the importance for defining more effective strategies for small bowel disease prevention and management
- Duodenal adenocarcinoma and ampullary carcinoma relative risks in FAP have been estimated 100 to 330 times higher than in general population
- Duodenal adenomatosis prevalence varies among different populations across the world
- Risk factors that predict advanced small bowel disease have not been clearly established

AIM

To determine clinical characteristics associated with the development of advanced duodenal polyposis, jejunal polyposis and ampullary adenomas in a Brazilian population of patients with FAP

Table 1. Familial distribution of Spigelman score

Family	Number of relatives studied	Spigelman Score of family members
1	2	IV, IV
2	2	IV, IV
3	3	II, II, 0
4	3	I, 0, 0
5	2	0, 0
6	2	II, 0
7	2	II, II
8	2	0, 0
9	4	II, II, I, 0
10	2	III, II
11	2	III, II

METHODS

- This is a single referral center, prospective study of a cohort of 63 patients with clinical and or genetic diagnosis of FAP
- All patients were evaluated with lateral and forward view gastroduodenoscopy
- Duodenal polyposis was classified according to Spigelman staging system and ampullary adenomas were also identified
- Patients graded as Spigelman III or IV underwent double balloon endoscopy (DBE) for jejunal examination

REFERENCES

- Brosens LA, Keller JJ, et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. Gut. 2005
- Brosens LA, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut. 2004
- Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, et al. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. Dig Endosc. 2014
- Marikawa Y, Esaki H, et al. Duodenal adenomatosis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. Dig Endosc. 2014
- Tomitão M, et al. Duodenal adenomatosis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. Dig Endosc. 2014
- Tondelli F, Nardi F, Bichi P, et al. Extracolonic polyps in familial polyposis coli and Gardner's syndrome. Dis Colon Rectum. 1985

CONCLUSIONS

1. Advanced duodenal polyposis phenotype is predictable upon disease severity of a first degree-relative
2. Jejunal endoscopic surveillance might be advised in patients with Spigelman III/IV duodenal polyposis

APÊNDICE 5

Idade	Sexo	Spigelman	Aden. Papila	H. Fliar	Tipo PAF	Extraint	Cx	Ca colon	Enteroscopia
19	F	0	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2012		
20	F	0	Não	Sim	Clássica	Não	Bolsa ileal 2009		
22	F	0	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2007		
24	F	0	Não	Não	Clássica	Não	bolsa ileal 2004		
30	F	0	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2001		
32	F	0	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
34	F	0	Não	Sim	Clássica	Sim. Tu desmoides, tem pancreatec com ileodigestiva x pancreatite cronica. Varias cxs, fistula na bolsa, trombose v porta etc	Bolsa ileal 2012		
35	F	0	Não	Sim	Clássica	Sim, tu hipofese	bolsa ileal 2011		
39	F	0	Não	sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2011		
43	F	0	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
44	F	0	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2005		
59	F	0	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2013		
19	M	0	Sim	Sim	Clássica	Sim, osteoma, tu adrenal adrenalectomia 2015	IRA aberta bp 2011		
19	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2006		
24	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2011		
28	M	0	Não	Sim	Clássica	Sim, Cistos sebaceos em membros sup e inf	bolsa ileal 2007		
29	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
46	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
51	M	0	Não	Não	Clássica	Não	bolsa ileal 2014 paliativa	Adenoca colon T3N1M1 MT hep Cx paliativa	

continua

APÊNDICE 5 (continuação)

Idade	Sexo	Spigelman	Aden. Papila	H. Fliar	Tipo PAF	Extraint	Cx	Ca colon	Enteroscopia
55	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	IRA 2011		
55	M	0	Não	Sim	Atenuada	Não	pxcx		
58	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	IRA 2014		
58	M	0	Não	Sim	Atenuada	Não	pxcx		
62	M	0	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2015		
15	M	0	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
28	F	I	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2005		
28	F	I	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2010		
37	F	I	Não	Sim	Clássica	Sim	bolsa ileal 2016		
28	M	I	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2012		
65	M	I	Não	Sim	Clássica	Não	IRA 2011		
21	F	II	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2010		
18	F	II	Não	Sim	Clássica	Sim, cistos sebaceos coro cabeludo	Bolsa ileal 2012...apos ileost def	Adeno ca colon intramucoso T1NO Cx Curativa	
19	F	II	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2010		
19	F	II	Sim	Sim	Clássica	Não	IRA 2010		
23	F	II	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2014		
26	F	II	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2009		
29	F	II	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2014		
30	F	II	Não	Sim	Clássica	Sim tu papilifero tiroides, tireoidectomia 2013	IRA logo bolsa 2008	fez resec de adenoma de coto retal 2013	jejuno poucas baixo grau
32	F	II	Não	Sim	Clássica	Não	IRA 2008		
32	F	II	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
34	F	II	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2004		
34	F	II	Não	Não	Clássica	Sim, tu adrenal adrenalectomia	bolsa ileal 2000		
45	F	II	Não	Sim	Clássica	Sim, CHRPE	bolsa ileal 2006	Ca colon T1N0MX, Cx curativa	
24	M	II	Não	Sim	Atenuada	Não	IRA 2013		

continua

APÊNDICE 5 (conclusão)

Idade	Sexo	Spigelman	Aden. Papila	H. Fliar	Tipo PAF	Extraint	Cx	Ca colon	Enteroscopia
37	M	II	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2014	QT Ca colon P estadiamento e curativa	
49	M	II	Sim	Sim	Clássica	Sim, tu desmoide mesenterio estavel desde 2007	bolsa ileal 2004	Adeno ca a 7cmborda anal, cx curativa T3N0	Pendiente ileoscopia
57	M	II	Não	Sim	Clássica	Sim, cisto sebaceo dorsal	bolsa ileal 1998		
58	M	II	Não	Sim	Clássica	Sim, tu demoide mesenterio	IRA 1981 e logo bolsa ileal em 2012		
59	M	II	Sim	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2011, est ileoanal		
23	M	III	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		
24	M	III	Sim	Não	Clássica	Sim DESMOIDE	bolsa ileal 2011	Adenoca sigmoide T1N1MO Cx curativa	jejuno poucas baixo grau
34	M	III	Sim	Não	Clássica	Sim, osteoma mandibula e cistos membros inf	bolsa ileal 2004	Adenoca colon T3N1MO Cx curativa	jejuno poucas baixo grau
52	M	III	Sim	Sim	Clássica	Sim, ca rim, ca tiroide	IRA 1996		jejuno normal
25	M	III	Não	Não	Clássica	Não	bolsa ileal 2009		jejuno normal
35	M	III	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal		jejuno poucas baixo grau
26	F	IV	Não	Sim	Clássica	Não	pxcx		jejuno poucas lesões
55	F	IV	Não	Não	Clássica	Não	colec total com ileost term 2010	Adenoca colon MT hep Cx paliativa retirar peça 01-02-16	não fez
56	F	IV	Não	Sim	Clássica	Não	IRA 2009		jejuno poucas baixo grau
27	M	IV	Não	Sim	Clássica	Não	bolsa ileal 2016		jejuno poucas baixo grau
33	M	IV	Não	Sim	Clássica	Não	IRA 2010		jejuno poucas baixo grau
63	M	IV	Não	Sim	Clássica	Não	colec subtotal 1991ileosigmoides fora		jejuno baixo garu
36	F	IV	Não	Sim	Clássica	Sim, tu desmoide	bolsa ileal 2002 atual ileost def x desmoide com est ileoanal		jejuno poucas baixo grau