Flávio de Castro Feitosa

Comparação entre a colonoscopia com cromoscopia e com o NBI para detecção de displasias e neoplasias colônicas em pacientes com doença inflamatória intestinal de longa data: estudo randomizado e controlado.

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

Programa Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Dr. Aderson Omar Mourão Cintra
Damião

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Feitosa, Flávio de Castro

Comparação entre a colonoscopia com cromoscopia e com o NBI para detecção de displasias e neoplasias colônicas em pacientes com doença inflamatória intestinal de longa data : estudo randomizado e controlado / Flávio de Castro Feitosa. -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Aderson Omar Mourão Cintra Damião.

Descritores: 1.Doenças inflamatórias intestinais 2.Retocolite ulcerativa 3.Doença de Crohn 4.Neoplasias colorretais 5.Endoscopia gastrointestinal/métodos 6.Ensaio clínico controlado randomizado

USP/FM/DBD-083/13

Dedicatória

Dedico esta dissertação a meus pais, Iara e Feitosa, por acreditarem em mim, muito mais do que eu mesmo sou capaz; por acreditarem na minha mudança para a França, onde tive a chance ver meus olhos brilharem para a pesquisa clínica. Por me incentivarem a vir para São Paulo e por acreditarem que, mesmo numa cidade tão competitiva, eu ainda conseguiria alcançar meus objetivos.

Dedico a minha esposa, Carolina, todo o meu amor e gratidão por ter saído de Salvador, abandonado seus empregos e família para acreditar que meu sonho seria o seu sonho e que a minha conquista seria a nossa conquista. Imagino se faria o mesmo por alguém no mundo e não o faria se não fosse por ela.

Por último, dedico esta dissertação a minha alegria, a minha vida, a minha razão de sonhar e de querer ser uma pessoa melhor que é o meu filho, João Pedro. Dedico pela sua compreensão que, mesmo muito jovem, soube conviver e aprender que, mesmo tendo um pai muito ausente, tinha um pai que estava sempre do seu lado, amigo e amoroso. Se eu não pude estar mais próximo de você do que estive, foi para dar-lhe um futuro melhor, pois sei que é uma criança muito especial e com um brilho ímpar no olhar. Sua imensa compreensão é a maior prova de amor de um filho para o seu pai.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador e ídolo, Dr. Aderson Damião, por acreditar em mim, por me escolher como aluno e pelos ensinamentos passados durante esses anos de convívio. Agradeço pela sua amizade e pelos seus exemplos que falam mais do que muitas palavras.

Agradeço a meu coorientador, Dr. Cláudio Hashimoto, pela sua amizade, pela experiência transmitida e pelos brilhantes ensinamentos passados durante minha formação como Gastroenterologista e aluno de Mestrado.

Agradeço ao amigo, Dr. Alexandre Carlos, pelo companheirismo e pela inestimável ajuda sem a qual jamais conseguiria concluir a coleta dos dados desta pesquisa.

Aos Drs. José Guilherme e Humberto Kishi, pelas ajudas indispensáveis para o andamento desta pesquisa.

Por último agradeço a duas pessoas muito especiais que me mostraram o valor da amizade desde os primeiros dias em que cheguei a São Paulo, há 5 anos. Claudeci Silveira e Rosemeire Micheletti.

Índice

Resumo

VI

Summary

VII

	Página
01. Introdução	01
1.1. Introdução à DII	01
1.2. Epidemiologia e etiopatogenia	01
1.3. Apresentação Clínica	04
1.4. Diagnóstico	06
1.5. Neoplasias colorretais e DII	10
1.6. Cromoscopia	13
1.7. Cromoscopia em DII	16
1.8. NBI (<i>Narrow Band Image</i>)	19
1.9. NBI em DII	21
02. Objetivos	23
2.1. Geral	23
2.2. Específicos	23
03. Desenho Metodológico	24
3.1. Desenho do Estudo	24
3.2. Amostra	24
3.3. Pacientes e Métodos	24
3.4. Critérios de Inclusão	27
3.5. Critérios de Exclusão	28
3.6. Considerações Éticas	28
3.7. Estatística	28
04. Resultados	30
4.1. Dados Epidemiológicos	31
4.2. Medicações em uso	33
4.3. Resultados das colonoscopias	36
4.4. Displasias	39
4.5. Grupo Displasia x Grupo sem Displasia	44
4.6. Padrões de criptas (<i>Pit Patterns</i>)	46
05. Discussão	51
06. Conclusões	65
07. Referências Bibliográficas	66

Resumos

Feitosa FC. *Comparação entre a colonoscopia com cromoscopia e com o NBI para detecção de displasias e neoplasias colônicas em pacientes com doença inflamatória intestinal de longa data: estudo randomizado e controlado* [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

Introdução: Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) tem risco aumentado de desenvolvimento de displasias e neoplasias colônicas, a partir de 8 anos de diagnóstico da doença. O desenvolvimento de técnicas que melhorem a acurácia diagnóstica destas displasias tem impacto científico, econômico e na prática clínica. **Materiais and Métodos:** O NBI (narrow band image) tem sido descrito como um método comparável à cromoscopia para a detecção de diversos tipos de cânceres do trato gastrointestinal superior e do sistema respiratório. Neste estudo, as duas técnicas foram comparadas em pacientes com DII de longa data. **Resultados:** 34 pacientes foram randomizados (18 para a cromoscopia e 16 para o NBI). 66,7% e 68,8% dos pacientes eram do gênero feminino, com média de idade de 48,5 e 49,6 anos, nos grupos cromoscopia e NBI, respectivamente. 61,1% dos pacientes do grupo cromoscopia e 56,2% do grupo NBI tinham doença de Crohn (DC). Nenhuma destas variáveis alcançou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos: comportamento da DC, localização da retocolite ulcerativa, presença de atividade inflamatória endoscópica e sintomas no momento do exame. O tempo médio gasto para a realização do exame foi de 45,8 minutos no grupo cromoscopia e de 34,1 minutos no grupo NBI. Sobre a presença de displasias, 22,2% dos pacientes no grupo cromoscopia apresentaram lesões displásicas no exame histológico (todas as biopsias foram

direcionadas pela presença de lesões), enquanto que, no grupo NBI, nenhuma lesão displásica foi encontrada (qui-quadrado= 4,477; Σ crítico> 3,841, considerando um erro α de 5%). Foram encontrados três lesões adenomatosas e uma lesão displásica tipo DALM (dysplasia-associated lesion or mass), típica da DII. Quando realizada a correção de Yates, para amostras pequenas, foi observado Σ = 2,180 (Σ crítico> 3,841, considerando um erro α de 5%).

Conclusões: Esses dados mostram diferença estatística entre as técnicas endoscópicas (NBI e cromoscopia). Eles revelam uma forte tendência estatística de superioridade da cromoscopia, comparada ao NBI

Summary

Feitosa FC. *Comparison between colonoscopy with chromoendoscopy and NBI for the detection of colonic neoplasia and dysplasia in patients with inflammatory bowel disease of long standing: a randomized controlled trial* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Introduction: Patients with inflammatory bowel disease (IBD) are under increased risk of colonic dysplasia and neoplasia, approximately, 8 years after diagnosis¹. The development of techniques that improve the diagnostic ability to detect those dysplasias has scientific, economic and practical impact. **Materials**

and Methods: The NBI (narrow band image) has been described as a valuable method comparable to chromoendoscopy for the detection of many cancers of the upper digestive and respiratory systems². The two techniques were compared in this study in patients with IBD after at least 8 years from diagnosis.

Results: 34 patients were randomized (18 for chromoendoscopy and 16 for NBI). 66.7% and 68.8% were female, mean age of 48.5 and 49.6 years, in chromoendoscopy and NBI groups, respectively. The mean disease duration

was 14.7 (DP 6.5 years 2) and 15.6 years (DP 9.0 years 2) for chromoendoscopy and NBI, respectively. 61.1% of patients in the chromoendoscopy group and 56.2% in the NBI had Crohn's disease (CD). None of those epidemiological data, extension and behavior of CD and Ulcerative Colitis, use of medications, endoscopic grade of disease activity and symptoms at the time of the exam disclosed statistical significance. The average time of examination was 45.8 minutes for the chromoendoscopy group, versus 34.1 minutes for the NBI group. Regarding the presence of dysplasia, 22,2% of patients in the chromoendoscopy group showed some dysplastic lesions on histological examination (all biopsies directed to mucosal lesions), while no patients in the NBI group had such lesions (chi-square = 4.477; $\Sigma_{critical} > 3.841$, considering an error of 5%). We found three adenomas and one dysplastic lesions of the type DALM (dysplasia-associated lesion or mass), typical of IBD. When we look at correcting by means of the Yates correction test for small samples, we observed $\Sigma = 2,180$ ($\Sigma_{critical} > 3.841$, considering an error of 5%). **Conclusion:** Those data have shown statistical difference between the endoscopic techniques (NBI and chromoendoscopy). They revealed a strong statistical tendency of superiority of chromoendoscopy compared to NBI.

1. Introdução

1.1. Introdução à Doença Inflamatória Intestinal

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) constitui um grupo de doenças que acometem o trato digestivo, compostas pela Doença de Crohn (DC) e pela Retocolite Ulcerativa (RCU), dentre outras patologias de menor relevância clínica. Estas doenças possuem diversas características em comum e diferenças marcantes. Ambas acometem a mucosa do trato digestivo, são causa de dor abdominal e diarreia e possuem origem em distúrbios do sistema imune¹.

Quando, em 1932, o Dr. Burril B. Crohn descreveu a DC, pensou-se que a doença representava uma inflamação da parede intestinal limitada ao intestino delgado. Atualmente, a DC é considerada um processo granulomatoso inflamatório crônico que pode envolver qualquer área do trato gastrointestinal (TGI) da boca à região anal e perianal². Ao contrário da DC, a RCU acomete apenas o intestino grosso, porém tem um potencial maior de comprometer órgãos extraintestinais que a DC³.

1.2. Epidemiologia e etiopatogenia

Diversos fatores têm sido estudados a fim de se determinar a etiopatogenia da DII. Fatores ambientais e genéticos estão claramente ligados à DII, porém, estes não são os únicos determinantes do seu aparecimento. Estudos em imunologia têm ampliado de forma significativa os conhecimentos sobre a doença. Na DII e em especial na DC, a microbiota intestinal apresenta alterações qualitativas e quantitativas. A falta de reação adequada de tolerância envolvendo Interleucina-10 (IL-10) e Fator de Crescimento (TGF-

beta), a redução na imunidade inata e na apoptose de linfócitos e monócitos na lâmina própria intestinal contribuem ainda mais para a amplificação do processo inflamatório⁴⁻⁶.

Em indivíduos geneticamente predispostos (ex., mutações no gene NOD2/CARD15 na DC) ocorre reação inflamatória exacerbada frente aos antígenos bacterianos que compõem a microbiota intestinal. A transmissão genética da doença parece ser mais frequente na DC que na RCU. Cerca de um quarto dos pacientes com DII tem um parente com a doença⁷.

A DII é mais frequente em países desenvolvidos, entre judeus e brancos. Fatores genéticos e ambientais podem explicar esta distribuição geográfica, entretanto, um fenômeno de estagnação do crescimento da incidência em países onde as doenças são mais prevalentes e um crescimento destas em áreas com menor prevalência têm sido observados⁸.

O norte europeu tem uma incidência maior quando comparado ao sul. Shivandanda et al mostraram que a incidência da RCU é de 10,4 novos casos anuais/100.000 europeus, enquanto que a da DC é de 5,6. Os dados são 40% maiores no norte para a RCU e 80% maiores para a DC quando comparados com o sul europeu⁸. As maiores incidências para a DC são relatadas em Maastricht, no sul da Holanda, e em Amiens, no noroeste da França. No caso da RCU, as maiores incidências estão na Islândia. Neste trabalho, foi também demonstrado que diferenças entre nível sociocultural e de consumo do tabaco não justificaram as variações verificadas. Entretanto, a evolução das incidências entre áreas geográficas europeias mostram tendências distintas. Enquanto no norte as taxas são estáveis, no sul há um evidente aumento da incidência da DII⁸.

Dados similares se reproduzem por todo o mundo. Enquanto na América do Norte, a incidência da DII parece ter estagnado, ela cresce na Ásia e em outros países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Cerca de 1,4 milhões de norte-americanos e 2,2 milhões de europeus são portadores de alguma dessas doenças⁸. Infelizmente, ainda não existem dados epidemiológicos seguros no Brasil.

Em alguns trabalhos descreve-se diferença de prevalência da DII quanto aos gêneros. Por um lado os homens podem ser mais afetados pela RCU. Em contraposição, as mulheres podem ser mais acometidas pela DC, o que sugere um maior impacto da autoimunidade na DC⁹.

Dois picos de incidência são descritos na DII; um entre a segunda e terceira décadas de vida e um segundo, menor, na sexta década, contudo, a DII pode aparecer em qualquer faixa etária.

Outras questões relacionadas à epidemiologia da DII incluem os fatores ambientais e seu impacto no desenvolvimento da doença. A apendicectomia parece ser um fator de proteção para a RCU, porém, ao contrário do que se acreditava, não tem impacto sobre a DC¹⁰. Alguns autores, todavia, ainda consideram a apendicectomia, juntamente com o cigarro, como os principais fatores ambientais relacionados com a DC⁹. O tabagismo é um importante fator de risco para a DC- incluindo maior taxa de recorrência pós-cirurgia - porém é um fator de proteção para a RCU¹⁰. Em um estudo tipo caso-controle, observou-se que filhos de mães tabagistas apresentaram maior risco de desenvolvimento de DII. O efeito foi mais marcante para a DC que para a RCU. Ademais, foi descrita ainda uma relação direta entre o número de cigarros fumados pela mãe, à época do nascimento da criança exposta, bem como o

número de cigarros fumados em casa e chance de aparecimento de DII, também mais evidente para a DC¹¹.

Outros fatores ambientais também são mencionados, porém os dados ainda são incertos e geralmente contraditórios. É possível que anticoncepcionais orais, uso de antibióticos e micobactérias atípicas possam ter algum papel na etiopatogenia da DII, mas os estudos ainda são insuficientes para emitirmos conclusões definitivas¹⁰.

Da investigação interação ambiental dos pacientes com DII, especialmente, os portadores de DC, surgiu a hipótese higienodietética para o surgimento da doença. Essa teoria sugere que múltiplas exposições a patógenos entéricos, durante a infância protegeria os indivíduos do desenvolvimento de DII. Essa teoria, apesar de não comprovada, justificaria porque as doenças são mais comuns nos centros urbanos, em países desenvolvidos e entre crianças com múltiplas exposições precoces a antibióticos¹².

1.3. Apresentação Clínica

A DC pode acometer qualquer parte do TGI, além de poder desencadear sintomas extraintestinais. A DC provoca, mais comumente, lesões no íleo terminal e região ileocecal na forma de erosões e úlceras profundas. O acometimento de outras áreas do intestino delgado não é raro. A doença pode ter caráter inflamatório ou penetrante (estenosante ou fistulizante) e acomete todas as camadas da parede intestinal, provocando lesões além da camada mucosa (inflamação transmural), o que justifica a alta prevalência de fístulas (ex., fístulas anais e perianais, retovaginais, enterovesicais, enteroentéricas, etc). Caracteristicamente, a DC apresenta-se de forma salteada e descontínua,

com áreas intercaladas aparentemente sãs, ao contrário da RCU^{13,14}. Nas formas estenosantes, são observados sintomas obstrutivos tais como redução (suboclusão) ou parada (obstrução) de eliminação de flatos e fezes, dor abdominal e, posteriormente, vômitos, o que denuncia o caráter obstrutivo da apresentação^{13,14}.

O sintoma mais comum da DC é a diarreia crônica. A redução na consistência das fezes por mais de seis semanas é suficiente, na maioria dos casos, para excluir a diarreia infecciosa autolimitada e aponta para a necessidade de uma investigação mais profunda, incluindo-se no diagnóstico diferencial, a DC e a RCU^{13,14}. Dor abdominal e perda ponderal também são sintomas frequentes na apresentação inicial da DC. Dentre os sintomas extraintestinais da DC, que podem acometer entre 20-50% dos pacientes, as manifestações do sistema musculoesquelético são as mais prevalentes e envolvem tanto as articulações periféricas quanto as axiais (artralgia e artrite). Estas apresentações são mais frequentes quando a DC compromete o cólon^{13,14}.

A RCU é uma doença confinada ao cólon— em raros casos pode haver uma ileíte retrógrada- com envolvimento quase que invariável do reto (95% dos pacientes têm doença retal). A RCU é limitada à mucosa— em raros casos à submucosa- e a envolve continuamente (sem áreas sadias entre as lesões), com ulcerações rasas, edema, friabilidade e erosões¹⁵.

O quadro clínico mais comumente encontrado entre os pacientes com RCU é a diarreia com sangue, muco e pus (leucócitos positivos), além de dor abdominal baixa, tipo cólica, não aliviada totalmente com as evacuações, e tenesmo. Como na DC, a RCU também pode apresentar-se em associação

com manifestações extraintestinais, como febre, perda de peso, artralgia e artrite, lesões mucocutâneas (ex., eritema nodoso, pioderma gangrenoso) e oftalmológicas (ex., episclerite, uveíte). Aliás, vale ressaltar que as manifestações extraintestinais podem preceder as manifestações clínicas gastrointestinais da DII, fazendo com que o diagnóstico final de DII seja expressivamente retardado¹⁵.

1.4. Diagnóstico

Cerca de 20% das pessoas com diagnóstico de DII manifestam sintomas da doença durante a infância ou a adolescência e 10% têm diagnóstico com menos de 10 anos de idade. A maioria dos casos de DII é diagnosticada entre a terceira e quarta décadas de vida^{16,17}.

Segundo o último consenso europeu de DC, não existe um único método diagnóstico que, por si só, confirme o diagnóstico de DC¹³. Por depender de diversos métodos diagnósticos, o diagnóstico de DC é, em geral, complexo, o que explica o frequente atraso no diagnóstico definitivo da enfermidade, o que, por sua vez, acarreta prejuízos e sequelas para o paciente (ex., ressecções intestinais)¹⁴. Já no caso da RCU, como a apresentação inicial é, em geral, a hematoquezia, o paciente tende a procurar mais rapidamente a avaliação médica, fato este que acaba por antecipar o diagnóstico¹⁸.

Outra dificuldade para o diagnóstico da DII é a similaridade de achados clínicos e da propedêutica armada da DC com a RCU. Resumidamente, a RCU é caracterizada por acometer apenas os cólons e o reto, lesar a mucosa continuamente (não deve haver áreas de intestino normais entremeadas por mucosa normal em pacientes virgens de tratamento) e por comprometer a

mucosa intestinal de forma mais superficial. A DC diferencia-se da RCU nestes aspectos, acometendo tanto o intestino grosso quanto o delgado, lesando a mucosa de forma segmentar e por se apresentar de forma transmural, envolvendo todas as camadas da parede intestinal. Além disso, fístulas são relativamente na DC e não fazem parte do diagnóstico da RCU. Presença de fístulas, particularmente as complexas, em pacientes com DII sugere fortemente o diagnóstico de DC¹⁵.

No passado, o diagnóstico de colangite esclerosante primária (CEP) apontava para o diagnóstico de RCU. No entanto, atualmente isto não é mais válido uma vez que a CEP também pode associar-se à DC de forma considerável. Em ambos os casos, o diagnóstico de CEP implica em risco maior de displasia e neoplasia colônica e exige programa de vigilância colonoscópica (biópsias seriadas) desde o momento do diagnóstico de CEP¹⁹.

O diagnóstico da DII baseia-se na minuciosa avaliação clínica combinada com os achados laboratoriais, de imagem (ex., radiologia convencional, ultrassonografia, tomografia computadorizada com multidetector, ressonância nuclear magnética), endoscópicos (ex., endoscopia digestiva alta, enteroscopia, colonoscopia, cápsula endoscópica) e histológicos^{14,15}.

A história clínica deve ser detalhada, envolvendo questões sobre infecções prévias, uso de antibióticos e anti-inflamatórios não hormonais, viagens recentes, alergia alimentar, cirurgias prévias, história familiar e tabagismo¹⁴.

Alguns exames laboratoriais são úteis para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com DII. A proteína C reativa (PCR) é um dado

importante para determinar a atividade da doença. Quando comparada à velocidade de hemossedimentação (VHS), a PCR é superior por ser menos afetada por alterações hematológicas e plasmáticas. Além disso, na DC, a VHS correlaciona-se melhor com a atividade colônica do que com a atividade no intestino delgado²⁰⁻²⁶.

Outros exames relevantes devem ser solicitados a fim de avaliar comorbidades associadas à DC como anemia (ex., ferro sérico, ferritina), distúrbios nutricionais (ex., albumina, vitaminas, zinco) e desidratação (ex., eletrólitos, uréia, creatinina). Como diagnóstico diferencial, é recomendável o exame das fezes do paciente para pesquisa de vermes e de toxinas do *Clostridium difficile*¹⁴. Não há, entretanto, uma rotina de exames laboratoriais a ser solicitada para todos os pacientes, o que significa que a avaliação laboratorial do paciente com suspeita de DII deve ser individualizada¹⁴.

Outros exames auxiliam no diagnóstico diferencial entre RCU e DC, como o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA) e o anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Apesar da modesta sensibilidade, o ASCA tem alta especificidade para o diagnóstico de DC. O p-ANCA é mais encontrado no soro de pacientes com RCU, mas também pode estar presente na DC^{27,28}. Os dois exames, quando solicitados em conjunto, podem aumentar a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DII^{27,28}.

A endoscopia é um exame fundamental no diagnóstico da DII. Uma vez suspeitada, a doença deve ser confirmada com o exame colonoscópico, que, na maioria das vezes, pode definir o diagnóstico através do padrão de lesão endoscópica e/ou das biopsias¹⁵.

O exame colonoscópico deve ser realizado com ileoscopia e biopsias direcionadas às lesões e, por vezes, randomizadas (aleatórias). Diversos tipos de lesões são encontrados na colonoscopia da DII: erosões, fissuras, trajetos fistulosos, úlceras aftóides ou superficiais, entre outras, mas duas características marcantes são a presença endoscópica de lesões contínuas (favorece o diagnóstico de RCU) ou não (favorece o diagnóstico de DC). Raramente, as biopsias podem sugerir se as lesões são superficiais (RCU) ou profundas (acometendo além da mucosa- DC), sendo muito superior, para este fim, a análise histopatológica de peças cirúrgicas. As biopsias na RCU caracterizam-se por nítido comprometimento da mucosa, com depleção de células caliciformes, importante infiltrado neutrofílico além do linfoplasmocitário, com criptite e abscessos de cripta. Na DC o processo inflamatório é nitidamente transmural; granulomas não caseosos são bem sugestivos de DC, porém as biopsias endoscópicas, por serem mais superficiais, raramente permitem a identificação desses granulomas que costumam localizar-se mais profundamente na parede intestinal²⁹. A colonoscopia pode também determinar o grau de atividade da doença com alta acurácia³⁰. Vários sistemas de pontuação (escores) foram desenvolvidos para quantificação da atividade inflamatória à endoscopia e à histologia, tanto na DC quanto na RCU³¹⁻³⁵.

No caso da DC limitada ao íleo terminal, a ileoscopia com biopsias é superior às avaliações radiológicas desta região na correta determinação do diagnóstico e no estabelecimento do grau de atividade da doença^{36,37}. A enteroscopia com duplo balão também é útil quando a DC se manifesta em áreas mais proximais do TGI (ex., íleo proximal, jejuno), podendo ser anterógrada e/ou retrógrada. O mesmo se aplica à cápsula endoscópica, com a

desvantagem de não se obter biópsia^{36,37}. Mais raramente a RCU pode determinar lesão no íleo distal (ileíte retrógrada ou por refluxo), o que pode confundir com a DC. A ileíte por refluxo caracteriza-se por ser uma lesão curta, apenas em íleo distal, por manter o padrão contínuo da lesão colônica e por associar-se a uma válvula ileocecal deformada ou entreaberta^{36,37}.

A extensão da DC pode também ser obtida através de exames radiológicos, além do exame colonoscópico. Exames radiológicos contrastados do intestino delgado, tomografia computadorizada com multidetector (helicoidal ou *multislice*) e ressonância nuclear magnética são comumente solicitados para este fim. Atualmente sabe-se que a tomografia computadorizada helicoidal, além de ser útil na avaliação de complicações da DII (ex., abscessos abdominais), é igual ou superior aos exames baritados para a avaliação das alças delgadas, especialmente quando são realizadas técnicas específicas para a avaliação intestinal, como a enterografia³⁸. A ressonância nuclear magnética, além de permitir o estudo do intestino delgado pela enterografia, também tem grande espaço na avaliação da doença extraintestinal, em especial as fístulas e abscessos pélvicos³⁹.

1.5. Neoplasias Colorretais e DII

Nos últimos anos, tem-se estudado intensamente o risco de neoplasias associadas às DII. Sabe-se que tanto a RCU quanto a DC com apresentação colônica aumentam o risco de neoplasias colorretais malignas. Estima-se que o risco relativo de desenvolvimento de neoplasias malignas colorretais seja de 2,8-5,6 vezes maior na população com DII, quando comparada à população geral^{39,40}. O risco de desenvolvimento de câncer está diretamente relacionado

à idade no momento do diagnóstico (quanto mais jovem maior o risco), doença colônica e extensa (pancolite), intensidade da inflamação, história familiar de câncer colorretal e à presença de CEP associada⁴¹. A taxa de incidência varia de 0,8-1% a 2% por ano, após 8-10 anos do início da doença na apresentação pancolite, após 15 anos na colite esquerda e imediatamente após o diagnóstico de CEP relacionada à DII. O risco cumulativo é de 8% após 20 anos e de 18% após 30 anos do diagnóstico de RCU, nitidamente superiores aos observados na população geral^{42,43}.

No entanto, ao contrário das neoplasias colorretais esporádicas, na DII, estas não seguem a sequência adenoma-carcinoma habitual. Em geral, os cânceres relacionados à DII surgem de lesões planas que apresentam displasias ou de massas inflamatórias que evoluem com áreas displásicas (DALMs= *dysplasia-associated lesions or masses*). A sequência, nesses casos, seria a presença de displasias de baixo grau- alto grau- neoplasia invasiva⁴⁴.

Na DC com envolvimento do cólon o risco de neoplasia colorretal também aumenta significativamente quando há mais de 30% de acometimento da área colônica, após 8-10 anos do início da doença⁴⁴.

Recentemente, diversas pesquisas foram realizadas a fim de se determinar quais são as mutações que originam as displasias e as que transformam estas displasias em neoplasias malignas. Por exemplo, a perda do gene APC (APC= *Adenomatous Polyposis Coli*), que nas neoplasias esporádicas ocorre em fases precoces da sequência adenoma-carcinoma, em pacientes com DII que desenvolveram neoplasias, este evento ocorreu em fases tardias. Exatamente o contrário acontece com a mutação do gene p53, que, na DII, aparece em fases precoces, mesmo na ausência de displasia⁴⁵.

Entretanto, qualquer mutação pode estar relacionada ao aparecimento de neoplasia em pacientes com DII. A pesquisa hoje concentra-se na elucidação da sequência de eventos genéticos que determinam o aparecimento de neoplasias malignas colorretais em pacientes com DC e RCU. Na tabela 1 estão resumidos os principais marcadores de transformação maligna em pacientes com DII⁴⁵.

Tabela 1. Marcadores de transformação e progressão maligna em pacientes com doença inflamatória intestinal (modificado de Herszenyi et al, 2007⁴⁴)

Instabilidade cromossômica	Instabilidade micro-satélite	Fenômeno epigenético	Outros marcadores
Aneuploidia	TGFBR2	Hipermetilação	Proliferação do Ki67
Perdas e ganhos cromossômicos	hMLH1		Antígeno STn
APC	DPC4		
p-53			
K-ras			

APC= Adenomatous Polyposis Coli; p-53= proteína citoplasmática de 53 kDa; Kras= *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; TGFBR2= *transforming growth factor, beta receptor II*; hMLH1= *human mutL homolog 1*; DPC4= *Deleted in Pancreatic Cancer, locus 4*; Ki67= antígeno produzido pelo gene *MKI67*; Antígeno STn= *stable enterotoxin gene*.

1.6. Cromoscopia

Historicamente, diversas variações e técnicas foram acrescentadas à endoscopia digestiva alta e à colonoscopia na tentativa de melhorar a acuidade diagnóstica em determinadas patologias. São exemplos, a cromoscopia, os vídeos de alta resolução, a magnificação, o FICE (*Fuji Intelligent Chromo Endoscopy®*) e o NBI (*Narrow Band Image®*).

A cromoscopia é a técnica endoscópica alta ou baixa na qual se utiliza um corante (índigo carmin, lugol, azul de metileno, entre outros) ou substâncias não corantes, mas que reagem com a superfície mucosa ressaltando defeitos e lesões perceptíveis ou não com a técnica endoscópica convencional, sem corantes. Na colonoscopia, o corante mais utilizado é o índigo carmin (0,1-0,4%), mas o azul de metileno também pode ser empregado para este fim⁴⁶.

Várias enfermidades foram estudadas pela cromoscopia, que se mostrou superior à endoscopia convencional sem corantes em termos de acurácia diagnóstica. Dentre elas, salientamos as neoplasias esofágicas e colônicas e o esôfago de Barrett⁴⁷.

Quanto às neoplasias colônicas, a cromoscopia pode predizer, com boa acurácia, se pólipos colônicos são hiperplásicos ou adenomatosos (82- 95% e 64- 95%, respectivamente). Entretanto o exame histológico do pólipo ainda é indispensável, mesmo após a avaliação cromoscópica. Além disso, a cromoscopia parece aumentar a taxa de detecção de pólipos quando comparada à colonoscopia convencional, de acordo com estudo que avaliou pacientes submetidos à colonoscopia de vigilância para neoplasias colônicas⁴⁸.

Em três estudos randomizados⁴⁹⁻⁵¹, todavia, apesar da cromoscopia ter flagrado mais pólipos, ela não influenciou a taxa de detecção de adenomas em

2 destes estudos⁴⁹⁻⁵¹. Os pólipos diminutos tornaram-se mais evidentes com a cromoscopia do que os pólipos maiores e com maior potencial de malignização.

A cromoscopia associada à técnica de magnificação (ampliação da imagem óptica ou digital em até 150 vezes) parece melhorar a avaliação das criptas e torna mais evidentes os seus eventuais arranjos aberrantes, compatíveis com característica neoplásica⁵². Em 1994, Kudo et al descreveram os padrões de arranjos das criptas da mucosa colônica avaliados pela colonoscopia com magnificação e compararam com os resultados das lesões à histologia. O objetivo dos autores era prever os resultados histológicos de lesões possivelmente neoplásicas tendo, apenas, as imagens colonoscópicas das lesões. Sete padrões de criptas foram descritos neste estudo: (1) *normal round pit*= padrão de criptas arredondado normal; (2) *small round pit*= criptas arredondado pequeno; (3) *small asteroid pit*= padrão de criptas pequeno e estrelar; (4) *large asteroid pit*= padrão de criptas grande e estrelar; (5) *oval pit*= padrão de criptas oval; (6) *gyrus-like pit*= padrão de cripta em espiral; and (7) *non-pit*= indefinido⁵³.

Passadas quase duas décadas após o brilhante trabalho do grupo do Prof. Kudo, sua classificação foi modificada várias vezes, sendo a que diferencia os padrões de criptas (*Pit Patterns*) em cinco padrões (I-V), a mais aceita e utilizada atualmente (Tabela 2). A correlação dessa classificação com os resultados histológicos permitiu estabelecer os seguintes parâmetros: *pits* normais I-II (ou encontradas em lesões benignas) e neoplásicos III-V^{53,54}. A classificação dos *Pit Patterns* é útil tanto na diferenciação dos pólipos benignos e malignos como para avaliar o risco de malignidade em lesões planas (LSTs e

DALMs; LST= *lateral spreading tumour*; DALM= *dysplasia associated lesion or mass*). Uma vez que as displasias e neoplasias colônicas em pacientes com DII ocorrem frequentemente em lesões tipo DALM (mas também podem ocorrer em lesões polipóides e planas) a avaliação dos *Pit Patterns* em qualquer lesão suspeita, seja ela plana ou elevada, é de extrema relevância, nessa população de pacientes. Um grande benefício da colonoscopia com cromoscopia, quando comparada à colonoscopia convencional, é a melhor observação de pólipos e lesões planas; outra vantagem é a capacidade de melhor classificar os *Pit Patterns*, uma vez corada a lesão (tabela 2)⁵⁵.

Tabela 2. Classificação de Kudo dos padrões de criptas (*Pit Patterns*) e suas correlações macroscópicas^{53,54}

Padrões de criptas (<i>Pit Pattern</i>)	Características
I Arredondados
II Estrelares ou papilares
IIIS Pequenos arredondados ou tubulares (menores que no tipo I)
IIIL Grandes arredondados ou tubulares (maiores que no tipo I)
IV Em galhos ou em espiral
V Incaracterísticos

1.7. Cromoscopia e DII

Alguns estudos compararam a cromoscopia com a colonoscopia convencional na capacidade de detecção de displasias e neoplasias. Em um estudo prospectivo, randomizado e controlado com 165 pacientes com RCU de longa data (pelo menos 8 anos), em que a colonoscopia convencional foi comparada à cromoendoscopia com magnificação, não houve aumento na taxa de detecção de neoplasias malignas, mas, encontrou-se um número significativamente maior de displasias com a cromoscopia (32 x 10). Das 32 lesões, 24 foram lesões intraepiteliais detectadas em lesões planas pela cromoscopia enquanto que apenas 4 destas lesões foram encontradas através da colonoscopia convencional ($p = 0,007$)⁵⁶.

Outro estudo, também em pacientes com RCU, randomizado e controlado, com dois braços, um com colonoscopia com cromoscopia e endomicroscopia e o outro com colonoscopia convencional, onde ambos utilizaram biopsias guiadas por lesões e randômicas, mostrou diferença significativa na detecção de lesões em favor da cromoscopia com 50% a menos de biopsias⁵⁷. Além disso, quando as imagens da endomicroscopia foram relacionadas com o resultado anatomopatológico no intuito de prever se a lesão era ou não maligna, de acordo com a classificação por *Pit Patterns*, os resultados foram muito animadores (sensibilidade 94,7%, especificidade 98,3% e acurácia 97,8%). Discute-se se a maior acurácia da cromoscopia em pacientes com RCU quando comparada à descrita na literatura para pacientes com pólipos e neoplasias esporádicas, se deve ou não ao fato de as displasias na DII não seguirem a sequência adenoma-adenocarcinoma habitual das neoplasias colônicas⁵⁷.

O interesse em tentar melhorar a taxa de detecção de displasias e neoplasias em pacientes com DII procede diante do fato de que quando se encontra uma DALM, cerca de 43% destes pacientes possuem algum sítio de câncer. Por sua vez, quando uma displasia de alto grau é detectada, em 42-67% dos casos um carcinoma pode ser identificado na peça de colectomia. Dessa forma, quando uma DALM ou displasia de alto grau é encontrada em um paciente com DII, existe uma forte indicação de colectomia⁵⁸.

As DALMs dividem-se em dois grupos histológicos: tipo adenoma e não adenoma. Apenas as do tipo não adenoma determinam claramente a colectomia. As do tipo adenoma devem ser analisadas em conjunto com outras informações como o grau de displasia e a presença de outras lesões (ex., displasia em áreas próximas às DALMs) antes da decisão final em favor da colectomia ou ressecção local⁵⁹⁻⁶¹. Mais recentemente, alguns autores sugerem a classificação das lesões displásicas encontradas em pacientes com DII em lesões planas (que não são habitualmente visíveis à colonoscopia convencional) e as lesões tipo DALM (subdivididas em tipo adenoma e não adenoma)⁶².

Outras lesões neoplásicas são encontradas em pacientes com DII. Os adenomas esporádicos devem ser submetidos à polipectomia. As displasias leves em mucosa plana podem ser ressecadas por mucosectomia e requerem intensificação do acompanhamento colonoscópico^{63,64}.

De maneira geral, recomenda-se, aos pacientes com RCU universal (pancolite), que realizem colonoscopia a cada 1-2 anos após 8-10 anos do início dos sintomas e após 15-20 anos para os que possuem colite esquerda. Não há orientação da frequência do exame (a cada 1 ou 2 anos), porém sabe-se que

com o passar do tempo, a incidência de neoplasias aumenta⁵⁸. Para os pacientes com DC, que tenham pelo menos um terço do cólon acometido, sugere-se a realização de colonoscopia a cada 1-3 anos; após 2 exames negativos, deve-se fazer a vigilância a cada 1-3 anos até os 20 anos; após 20 anos de doença, exames a cada 1-2 anos^{58,65}. Nos últimos anos, tem-se recomendado acrescentar à colonoscopia convencional, a técnica de cromoscopia com biopsias guiadas. As biopsias aleatórias são cada vez menos realizadas por serem pouco práticas e úteis (2-4 biopsias a cada 10 cm examinados)^{66,67}.

Apesar da recomendação do ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) 2010 de realizar as biopsias randomizadas, na prática, os grandes serviços e instituições não as realizam na rotina, por não acreditarem no seu real benefício aos pacientes¹⁴. Na Alemanha e Inglaterra, por exemplo, em mais de 50% das colonoscopias realizadas em pacientes com DII com o objetivo de vigilância neoplásica foram realizadas menos de 10 biopsias por paciente^{68,69}. Nos EUA, a média de biopsias realizadas na população com DII sob vigilância foi de 24 biopsias/ paciente⁷⁰. Em um estudo realizado por Dekker et al no qual foram avaliadas 1552 biopsias randomizadas em pacientes com RCU, apenas uma lesão displásica foi identificada. Este dado tem sido replicado em diversas revisões sobre o tema e é aceita, pela comunidade científica, a proporção de uma displasia detectada para cada 1500 biopsias randomizadas^{71,72}. No caso de pacientes com CEP, o acompanhamento colonoscópico anual é recomendado logo após o diagnóstico da CEP⁶⁷.

Existem algumas evidências de que lesões mais precoces são encontradas em pacientes que estão em programas de detecção precoce (ex., colonoscopia com cromoscopia) e evidências indiretas de que estes programas são custo-efetivos⁷³.

Em pacientes com DII, a cromoscopia auxilia não apenas a diferenciar entre lesões neoplásicas e não neoplásicas, mas também aumenta a taxa de detecção de neoplasias precoces⁷⁴. Entretanto, apesar de a cromoscopia poder evitar as biopsias randômicas e aumentar a acurácia na detecção de displasia/neoplasia através das biopsias dirigidas, biopsias de áreas normais podem ser de grande valia para análise genética. Instabilidade genômica em áreas não displásicas aparece apenas em pacientes que possuam áreas displásicas ou cânceres em outras regiões do cólon⁷⁵.

Finalmente, em recente metanálise, Subramanian et al avaliaram 6 estudos com 1277 pacientes com DII em que a cromoscopia foi comparada à colonoscopia convencional. Os resultados revelaram superioridade da cromoscopia quando comparada à colonoscopia convencional na detecção de lesões displásicas. Para as lesões planas, houve 27% de superioridade da cromoscopia. No caso das lesões elevadas, essa taxa sobiu para 44%⁷⁶.

1.8. NBI (Narrow Band Image)

A luz branca é formada de diversos tipos ou comprimentos de onda de luz. Cada comprimento de onda corresponde a uma cor específica e possui características físicas únicas. As imagens obtidas pela endoscopia são formadas pela luz refletida a partir dos seus comprimentos de luz, cada um deles com percentuais de absorção e reflexão distintos. A hemoglobina tem fundamental importância na criação dessas imagens, uma vez que as

hemácias localizam-se mais profundamente na mucosa e apenas os comprimentos de luz maiores (que conseguem penetrar mais profundamente na mucosa) a atingem e por ela são refletidos^{77,78}.

O NBI é uma técnica que se utiliza de um filtro de luz que permite a emissão apenas dos comprimentos de luz percebidos como azul e verde. Esses feixes conseguem penetrar na mucosa até os vasos nela contidos. As hemácias, ao refletirem os comprimentos de luz emitidos pela fonte que utiliza o NBI, permitem que se defina o padrão vascular submucoso. Alterações do padrão vascular habitual podem ser encontradas e descritas como desarranjo vascular e são características das neoplasias precoces do TGI⁷⁹.

As aplicações práticas do NBI têm sido as mais diversas possíveis em endoscopia do TGI e respiratório. No TGI, destacam-se as avaliações de neoplasia. O NBI tem gerado excelentes resultados no diagnóstico do esôfago de Barrett. Nessa condição, o NBI apresenta maior correlação com o diagnóstico histológico do que a técnica de magnificação isolada. Além disso, a técnica de NBI ensejou resultados animadores na pesquisa de áreas displásicas em pacientes sabidamente portadores de esôfago de Barrett⁸⁰⁻⁸².

Diversos estudos têm demonstrado superioridade do NBI na avaliação de neoplasias e lesões pré-neoplásicas, como pólipos e displasias, quando comparado com a endoscopia convencional. A técnica mostrou-se útil em prever características histológicas de cânceres gástricos precoces, não dispensando, entretanto, a avaliação final histológica⁸³. Outrossim, o NBI foi capaz de detectar áreas de metaplasia intestinal em mucosa gástrica⁸⁴.

Por fim, alguns estudos também têm sido realizados para a avaliação de lesões suspeitas esofágicas (ex., Barrett, displasias, metaplasias e neoplasias). Os resultados são promissores, porém carecem de confirmação⁸⁵.

1.9. NBI em DII

Existem, na literatura internacional, diversos artigos relacionando o uso do NBI em pacientes com RCU, especialmente no rastreamento e detecção precoce de neoplasias. No entanto, raros trabalhos avaliaram DC e NBI, com o objetivo de detectar displasias e neoplasias nessa população⁸⁶.

Em um estudo prospectivo, não controlado, não randomizado, tipo corte seccional, 46 pacientes com RCU foram submetidos à colonoscopia com magnificação e 296 áreas suspeitas foram avaliadas pelo NBI. Os autores detectaram 5 áreas displásicas em 3 pacientes. Foram encontradas mais displasias em áreas protrusas que em lesões planas (2/20 versus 3/276, respectivamente; $p=0,038$). Quanto ao padrão vascular, as áreas displásicas foram mais frequentes no padrão vascular tortuoso que nos padrões em favo de mel e viloso⁸⁷.

Em um trabalho randomizado e controlado com 42 pacientes com RCU de longa duração, o NBI mostrou-se superior à colonoscopia convencional na detecção de displasias colônicas⁷¹.

Recentemente, um trabalho com o objetivo de comparar as taxas de detecção de displasias e neoplasias foi publicado, com 80 pacientes com DII. Os pacientes foram randomizados para um primeiro exame (com cromoscopia ou NBI) e 3-8 semanas após, foi submetido ao outro exame. O NBI gerou menos falsos positivos que a cromoscopia ($p= 0,001$) e a mesma taxa de

verdadeiros positivos. Entretanto, o percentual de falsos negativos (não detecção de lesões displásicas) foi maior no grupo NBI, apesar da diferença não ter alcançado significância estatística. Por esse motivo, os autores não recomendam o uso do NBI como exame padrão com este fim⁸⁶. Ainda neste estudo, o NBI mostrou-se um exame mais rápido que a cromoscopia com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Apesar do custo do aparelho ser maior nos aparelhos que possuem a técnica de NBI, o custo de cada exame (não se considerando o custo do aparelho) é maior, com maior consumo de corantes, cateteres para *spray*, capas de proteção, entre outros materiais de consumo relacionados à coloração, quando se utiliza a cromoscopia⁸⁸.

Embora a cromoscopia seja considerada hoje o “padrão ouro” para a detecção de lesões displásicas na RCU, o advento da técnica de NBI levanta novos questionamentos e perspectivas ainda não devidamente exploradas^{89,90}. No entanto, a carência de dados quanto à taxa de detecção de displasias colônicas em pacientes com DC e de dados do NBI em DII, deixa dúvidas sobre o correto acompanhamento e vigilância endoscópica nos pacientes com DII de longa duração.

No presente trabalho, comparamos a técnica de cromoscopia com a de NBI na detecção de lesões displásicas em pacientes com RCU e DC de longa duração. Os resultados certamente nortearão condutas no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP e poderão ser replicados em outros serviços do país.

2. Objetivos:

O presente trabalho teve como objetivos:

2.1. Geral

a. Comparar a cromoscopia associada ao índigo carmin com o NBI quanto à taxa de detecção de neoplasias e displasias em pacientes com DII de longa duração.

2.2. Específicos

- a. Avaliar a presença de inflamação em pacientes com DII.
- b. Descrever as características clínicas e epidemiológicas da população com DII e alto risco de desenvolvimento de displasias e neoplasias colônicas.
- c. Descrever e comparar, entre os grupos NBI e cromoscopia, as características do exame colonoscópico em relação ao tempo de exame e achados inflamatórios, em pacientes com DII de longa data.
- d. Descrever o potencial de avaliação dos padrões de criptas (*Pit Patterns*) em prever o risco de malignidade das lesões encontradas, em pacientes com DII de longa data.

3. Desenho Metodológico:

3.1. Desenho do estudo:

Tratou-se de um estudo de corte transversal, comparativo, randomizado e controlado.

3.2. Amostra:

Foram incluídos pacientes que tinham indicação de colonoscopia. A amostra não foi calculada devido à ausência de dados robustos na literatura, no momento da elaboração do projeto. A estimativa de cálculo também não foi possível devido ao fato de o único estudo com desenho semelhante não mostrar diferença entre os métodos na taxa de detecção de displasias em pacientes com DII de longa data⁸⁶. Todos os pacientes foram randomizados em 2 grupos (randomização 1:1). Todos os pacientes realizaram colonoscopia convencional na entrada do aparelho e, em seguida, ou NBI ou cromoscopia com índigo carmin (na retirada do aparelho), de acordo com a sua randomização. Não houve qualquer interferência na randomização dos pacientes.

3.3. Pacientes e Métodos:

Todos os pacientes matriculados no Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP com diagnóstico de DC ou RCU há pelo menos 8 anos, que estavam em remissão da doença ou que possuísem atividade de doença leve/moderada de acordo com a impressão do médico foram convidados a participar do projeto. Foram excluídos os pacientes que se

apresentavam intensamente sintomáticos e com inflamação marcante da mucosa colônica a fim de se evitar falsos positivos para displasia à biopsia e pacientes com história de neoplasias colorretais. Assim, foram excluídos os pacientes com RCU e intensa atividade inflamatória à colonoscopia (friabilidade importante e sangramento espontâneo) e os com DC com ulcerações profundas⁹¹.

No caso dos pacientes com DC, apenas os que apresentassem DC colônica, com pelo menos 30% da área colônica comprometida, foram incluídos no estudo⁹².

No caso de pacientes com RCU esquerda, apenas aqueles com pelo menos 15 anos de doença foram incluídos. Não foram incluídos pacientes com RCU distal pois o risco de displasias e neoplasias colônicas nestes pacientes não parece ser maior que na população geral⁷⁶.

Nenhum paciente que não tivesse indicação clínica de realização de colonoscopia foi incluído na pesquisa. Também nenhum exame adicional foi solicitado para participar do estudo. Os dados laboratoriais analisados na pesquisa estavam no HCMED ou no prontuário do paciente e foram considerados aqueles que foram feitos na época do exame endoscópico.

Na consulta em que o paciente consentiu em participar do estudo foi realizada a randomização a fim de se definir se o paciente faria cromoscopia ou NBI. A randomização foi realizada por programas de computador, os Microsoft Excel 2007 e 2010.

Os aparelhos utilizados foram da marca Olympus, processadora de imagens modelo CV-180, fonte de luz CLV 180, monitor LCD de alta definição Olympus, videocolonoscópio de alta definição modelo CF H180.

No dia da colonoscopia, o paciente respondeu a um questionário clínico-epidemiológico (anexo 1), aplicado por médico do estudo. A colonoscopia foi realizada no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP. A colonoscopia foi realizada por apenas dois médicos do Serviço de Endoscopia do Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do HCFMUSP, ambos com experiência em DII.

As biopsias foram, preferencialmente, guiadas pelas lesões endoscópicas encontradas e descritas, conforme a classificação macroscópica japonesa em planas, elevadas, deprimidas ou associações dessas (0-IIa elevadas, 0-IIb planas, 0-IIc deprimidas, e 0-Is, Isp e Is elevadas)⁹³. Não foram realizadas biopsias randomizadas devido à clara ineficácia destas em detectar displasias e neoplasias nesses pacientes. Foram realizadas biopsias segmentares (de todos os segmentos colônicos) para futura análise genética desses pacientes.

Inicialmente foi realizada a colonoscopia convencional do reto ao ceco, sem magnificação. Terminada esta primeira etapa do exame, foi realizada a cromoscopia ou o NBI, do ceco ao reto, de acordo com a randomização.

As lesões encontradas pela colonoscopia convencional não foram biopsiadas imediatamente, salvo aquelas passíveis de não serem visualizadas após a técnica de coloração (ex., lesões diminutas). Todas as lesões foram

fotografadas e devidamente codificadas após magnificação. Também foram determinados os padrões dos *Pit Patterns* de todas as lesões, de acordo com a classificação modificada de Kudo para a determinação dos padrões de criptas (tabela 2)^{53,54}.

Foram determinados, com dados do prontuário HCMED e à época do exame endoscópico, a presença de sintomas, as medicações em uso, número de cirurgias prévias, extensão da doença, tempo de diagnóstico e sintomas, a presença de comorbidades e os índices socioeconômicos.

As biopsias foram sempre avaliadas pelo mesmo patologista (Dr. Humberto Kiyshi) e o resultado final utilizado para avaliação foi o documentado pelo mesmo no HCMED.

Para determinar a atividade endoscópica da doença, apenas a presença de úlceras foi considerada nos pacientes com DC. Na RCU, mesmo as lesões não ulceradas, como edema marcante da mucosa, friabilidade e erosões foram descritas como atividade de doença.

3.4. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes entre 18 e 80 anos, de ambos os gêneros, portadores de RCU pancolônica (início dos sintomas há pelo menos 8 anos) ou colite esquerda (início dos sintomas há pelo menos 15 anos) e de DC colônica com pelo menos 30% de acometimento dos cólons (início dos sintomas há pelo menos 8 anos), em todas as situações com doença leve/moderada, com indicação de realização de colonoscopia e que aceitaram participar do estudo.

3.5. Critérios de exclusão

1. Negativa em assinar o termo de consentimento.
2. Pacientes com menos de 18 anos ou mais de 80 anos.
3. Pacientes com neoplasia colônica atual ou prévia.
4. Pacientes nos quais não puderam ser realizadas biopsias endoscópicas (ex., uso de anticoagulantes, distúrbios da hemostasia, etc). O uso de antiagregante plaquetário não foi critério de exclusão, nem suspenso para realização do exame.
5. Impossibilidade de avaliação das biopsias (ex., insuficientes, fragmentadas, etc).
6. Preparo colônico inadequado.
7. Contraindicação ao exame ou à sedação.

3.6. Considerações éticas

Os pacientes só foram incluídos no estudo após conhecerem e entenderem os objetivos do mesmo, concordarem voluntariamente em participar do mesmo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (anexo 2).

3.7 Estatística

A análise dos dados foi feita através Microsoft Excel Office 2010. Todos os testes foram realizados assumindo-se um erro α de 5%, exceto para a determinação dos intervalos de confiança (IC) nos quais os níveis de

significância estatística utilizados foram de 10% (devido ao pequeno tamanho amostral).

Inicialmente foram obtidas as estatísticas descritivas das variáveis em estudo. Os resultados das variáveis quantitativas foram apresentados em termos de média e desvio-padrão (DP) e as variáveis qualitativas em termos de frequência e percentual.

Na análise das variáveis qualitativas, foi utilizado o teste do qui-quadrado com determinação do valor de “p”. Em todos os testes nos quais a avaliação do qui-quadrado encontrou significância estatística, foi realizada a correção de Fisher para amostras pequenas.

Para as variáveis quantitativas contínuas, a comparação entre os IC foi realizada com o teste “t” de Student não tendo sido calculado o valor de “p”. Nesses casos, a significância estatística foi estabelecida de acordo com os valores críticos previamente conhecidos.

Quando os grupos amostrais foram comparados à população estudada, foi utilizado o teste “t” de Student para determinação da significância estatística.

4. Resultados

4.1. Dados epidemiológicos

Foram randomizados 34 pacientes, sendo 16 para a colonoscopia com NBI e 18 para a cromoscopia. A idade média da população foi de 49,0 anos com desvio padrão (DP) de 13,4 anos² (IC com 90% de confiança foi de 45,2-52,8 anos). Por grupos, a idade média da população estudada foi de 49,6 anos no grupo NBI (IC com 90% de confiança foi de 45,5- 53,7 anos) e 48,5 anos no grupo cromoscopia (IC com 90% de confiança foi de 44,9- 52,1 anos) com DP em 14,7 anos² e 12,6 anos², respectivamente. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Nos dois grupos houve predominância do gênero feminino (67,6%; 23/34) (IC com 90% de significância= 66,57- 69,43%). No grupo NBI, 68,8% (11/16) dos pacientes eram mulheres e no grupo cromoscopia, esta frequência foi de 66,7% (12/18). Os grupos revelaram similaridade estatística quanto ao gênero ($\chi^2 = 0,014678$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p > 0,99$).

A DC teve prevalência de 58,8% (20/34) na população estudada (IC com 90% confiança foi de 56,33-59,76%). O diagnóstico de DC predominou no grupo cromoscopia com 61,1% (11/18) dos indivíduos com este diagnóstico, enquanto que apenas 56,2% (9/16) dos indivíduos no grupo NBI eram portadores de DC. Não foi encontrada significância estatística entre os grupos estudados ($\chi^2 = 0,0826$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p = 0,9$).

Todos os indivíduos com DC que participaram do estudo tinham doença colônica extensa. No entanto foi avaliada a característica da doença em inflamatória ou complicada (estenossante ou fistulizante). Dos 20 indivíduos com

DC, 50,0% (10/20) possuíam doença complicada, divididos equitativamente em 5 indivíduos em cada grupo. Dos casos complicados, seis apresentavam estenose e seis apresentavam fístulas (dois indivíduos possuíam fístulas e estenoses) na sua história clínica.

Dentre os indivíduos que tinham RCU, metade dos pacientes apresentava pancolite (7/14) e a outra metade, colite esquerda. No entanto, a distribuição não foi equitativa, entre os grupos: houve predomínio da colite esquerda no grupo NBI (5/7) e da pancolite no grupo cromoscopia (5/7). Apesar disso, não houve significância estatística entre os mesmos, mesmo quando realizado o teste de Fisher para correção do tamanho amostral ($\chi^2= 2,57$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,15$ e $\chi^2= 0,1285$ pelo teste de Fisher, para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,3$).

O tempo de início dos sintomas relacionados à DII foi analisado entre os grupos. Em média, os indivíduos tinham 15,1 anos de doença ($DP= 7,1$ anos²; IC com 90% de confiança foi de 13,1-17,1 anos). As médias de idade foram de 14,7 ($DP= 5,4$ anos²) e 15,6 anos ($DP= 8,8$ anos²), nos grupos cromoscopia e NBI, respectivamente (IC com 90% de confiança foi de 13,2- 16,2 e 13,1- 18,1 anos, respectivamente). Houve similaridade entre os grupos ($Z= 0,15$; Z crítico para nível de significância de 5% = 1,64).

Quanto à sintomatologia dos indivíduos estudados, 67,7% estavam sintomáticos no momento do exame ou nos dias que o antecederam (quaisquer sintomas do trato gastrointestinal ou de outros órgãos relacionados à DII, quando presentes, foram considerados). Estes estão descritos no anexo I. Os grupos foram semelhantes quanto ao número de não sintomáticos, com 5

indivíduos no grupo NBI e 7 no grupo cromoscopia ($\chi^2= 0,2164$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,85$). Um resumo dos dados epidemiológicos e clínicos é apresentado na tabela 4.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos pacientes com doença inflamatória intestinal (Retocolite Ulcerativa, RCU, n= 14, doença de Crohn, DC, n= 20)

Característica	Cromoscopia	NBI	P
Idade*	48,5 (44,9-52,1)	49,6 (45,5-53,7)	0,9
Gênero	66,7% (12/18)	68,8% (11/16)	0,9
Feminino			
DC x RCU	61,1% (11/18) x 38,9% (7/18)	56,2% (9/16) x 43,8% (7/16)	0,8
RCU Pancolite x	71,4% (5/7)	28,6% (2/7)	0,3
Colite esquerda			
DC complicada (estenosante e fistulizante)	45,5% (5/11)	55,6% (5/9)	0,8
Tempo de	14,7 (13,2- 16,2)	15,6 (13,1-18,1)	0,4
Diagnóstico*			
Presença de sintomas	61,1% (11/18)	68,8% (11/16)	0,8

* em anos completos; DC= Doença de Crohn; RCU= Retocolite Ulcerativa

4.2. Medicações em uso

Alguns indivíduos estavam em uso de corticoide (prednisona) (6/34; 17,6%). Apesar do baixo uso de corticosteroides, houve diferença percentual entre os grupos analisados com 11,1% dos indivíduos no grupo cromoscopia (2/18) em uso da droga e 25% dos indivíduos no grupo NBI (4/16). Entretanto, não houve significância estatística entre os grupos analisados ($\chi^2= 1,12$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,2$). Apesar do p baixo, foi calculada também a correção de Yates para amostras com N entre 20 e 40; $\chi^2= 0,207$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,71$).

O uso de 5-aminossalicilatos (5-ASA) no momento do exame foi frequente e constatado em 61,8% dos pacientes (21/34). Interessante observar que apenas 1 indivíduo nunca havia usado nenhum derivado salicilato, dentre os 34 estudados. Dez e 11 indivíduos estavam em uso de sulfassalazina ou mesalazina nos grupos cromoscopia e NBI, respectivamente, no momento do exame ($\chi^2= 0,6244$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,60$). Quando analisamos o uso de 5-ASA entre os pacientes com DC e RCU, verificamos que todos os 14 pacientes com RCU (100%) estavam em uso dessa medicação enquanto apenas 7 pacientes com DC estavam também em uso (7/20= 35,0%). Os pacientes com RCU usavam, estatisticamente, mais mesalazina ou sulfassalazina que os pacientes com DC ($\chi^2= 15,87$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p< 0,0001$).

Em relação aos imunossupressores, em conjunto, 38,2% (13/34) dos indivíduos estavam em uso na época do exame colonoscópico. Tres pacientes no grupo cromoscopia e apenas um paciente no grupo NBI estavam em uso de

metotrexato (16,7% e 6,25%, respectivamente). A distribuição dos imunossupressores diferiu significativamente entre os grupos. Variou de 61,1% (11/18) no grupo cromoscopia a 12,5% (2/16) no grupo NBI ($\chi^2= 6,86$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,01$. Calculada a correção de Yates para amostras com “n” entre 20 e 40; $\chi^2= 5,7$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,02$).

Ao analisarmos a história de uso de imunossupressores, incluindo os que os usavam e os que já haviam utilizado, verificamos que 64,7% dos indivíduos preencheram esses critérios no momento do exame endoscópico (22/34). No grupo cromoscopia, 88,9% dos indivíduos usavam ou já haviam recebido imunossupressores em algum momento das suas vidas. No grupo NBI essa porcentagem foi de 37,5% dos indivíduos (6/16). Houve, novamente, diferença estatística entre os grupos ($\chi^2= 9,79$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,002$. Calculada a correção de Yates para amostras com N entre 20 e 40; $X^2= 8,72$; X^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,002$).

Também analisamos o uso dos IMM entre os pacientes com DC e RCU. Nove dos 20 pacientes com DC (45,0%) e 4 dos 14 pacientes com RCU (28,6%) estavam em uso de algum IMM, no momento do estudo ($\chi^2= 3,05$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,0001$). Os pacientes com DC tenderam a utilizar mais IMM que os pacientes com RCU, com uma das análises confirmando a hipótese e outra rejeitando, porém próximo do valor limítrofe da análise.

Quanto ao uso de biológicos, não houve diferença significativa entre os grupos. 23,5% dos indivíduos (8/34) estavam em uso de Infliximabe® (Centocor) ou Adalimumabe® (Abbott) (Infliximabe, n= 5; Adalimumabe, n= 2) no momento do exame, sendo 5 no grupo cromoscopia (Infliximabe, n= 3; Adalimumabe, n= 2) e 3 no grupo NBI (Infliximabe, n= 2; Adalimumabe, n= 1). Também não houve diferença estatística entre os grupos estudados quando se comparou o uso atual ou passado de algum anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral- α ; 66,7% (12/18) dos indivíduos nunca usaram terapia biológica no grupo cromoscopia versus 68,8% (11/16) no grupo NBI ($\chi^2= 0,38$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; p= 0,9). A tabela 5 resume as medicações em uso, pelos pacientes, durante o estudo.

Tabela 5. Medicações em uso pelos pacientes no momento do exame endoscópico; NBI= *Narrow Band Image*

Medicação	Cromoscopia;n=18	NBI;n=16	P
Corticoide (Prednisona)	11,1% (2/18)	25,0% (4/16)	0,2
5- ASA	55,6% (10/18)	68,8% (11/16)	0,6
Imunossupressores	61,1% (11/18)	12,5% (2/16)	0,02
Biológicos (infliximabe, adalimumabe)	27,8% (5/18)	18,8% (3/16)	0,9

4.3. Resultados das colonoscopias

Das 34 colonoscopias realizadas, 61,8% revelaram algum sinal de atividade da DII ao exame macroscópico da mucosa intestinal. No caso da DC, como já ressaltado, apenas as úlceras foram consideradas indicativas de atividade de doença. Figuras 1a e 1b. Foram consideradas complicações as estenoses, fístulas e abscessos (Figura 2).

Figura 1. Paciente com doença de Crohn e úlcera no cólon ascendente. a) Colonoscopia de alta resolução mostrando: A) ulceração; B) Colonoscopia com *Narrow Band Image* (NBI) com magnificação, mostrando detalhes da mucosa periulceração com padrão de cripta (*Pit Pattern*) tipo I; não houve qualquer sinal de malignidade ao exame anatomoopatológico da lesão ulcerada.

Figura 2. Colonoscopia de alta resolução. Paciente com doença de Crohn complicada por estenose em transição do cólon transverso para o descendente; uma úlcera é vista marginalmente à estenose. O exame anatomopatológico não detectou qualquer sinal de malignidade na lesão ulcerada.

Na comparação entre os grupos, 55,6% (10/18) dos pacientes no grupo cromoscopia apresentaram alguma atividade macroscópica, enquanto esta frequência foi de 68,8% (11/16) no grupo NBI. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($\chi^2= 3,44$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,4$) (figura 3). Dentre os pacientes com DC, 13 apresentavam algum sinal de atividade inflamatória na colonoscopia (65,0%) enquanto que 8 pacientes com RCU também apresentavam inflamação (57,1%). Esta diferença também não alcançou significância estatística ($\chi^2= 0,22$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,25$).

Figura 3. Apresentação gráfica da distribuição dos pacientes com atividade endoscópica entre os grupos cromoscopia e o *Narrow Band Image* (NBI) e pelo tipo de doença em cada grupo.

O tempo médio de cada colonoscopia na população estudada foi de 39,8 minutos (IC com 90% de confiança foi de 36,0- 43,6 minutos). Entre os grupos, enquanto o NBI demorou, em média, 34,1 minutos (IC com 90% de confiança foi de 31,2- 37,0 minutos), a cromoscopia levou 45,8 minutos (IC com 90% de confiança foi de 41,8- 49,8 minutos), em média, para a sua conclusão. Houve diferença estatística entre os tempos necessários para realização dos exames, sendo o exame realizado por técnica do NBI significativamente mais rápido ($T=1,8$; T crítico para nível de significância de 5% = 1,64; $p=0,04$).

4.4. Displasias

Quanto ao diagnóstico de displasias, foram encontradas 4 displasias em toda a população (4/34; 11,8%). Nenhuma das displasias foi encontrada em área de inflamação, o que levantaria suspeitas histopatológicas sobre o seu real diagnóstico⁵⁸.

Dos 4 pacientes, 2 tinham diagnóstico de DC (2/20; 10,0%) e 2 de RCU (2/14; 14,3%). Nenhum paciente apresentou mais de uma displasia no exame endoscópico. Não houve diferença estatística na taxa de displasia entre os pacientes com DC e RCU ($\chi^2= 0,145$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,7$). Abaixo, descreveremos com detalhes os 4 pacientes com displasia.

Paciente 1: 62 anos, 80 Kg, sexo masculino, diagnosticado com RCU (pancolite) havia mais de 13 anos, assintomático no momento do exame. Vinha em uso de sulfassalazina (dose: 4g/dia) e azatioprina (dose: 200mg/dia) e ácido fólico (dose: 5md/dia) havia 7 anos; já havia utilizado corticoide (prednisona) diversas vezes durante o curso da doença. Não apresentava qualquer sinal de atividade de doença ao exame endoscópico. A displasia foi encontrada em lesão polipoide séssil cecal, tipo Is, típica de pseudopólipo, padrão de cripta (*Pit Pattern*) IIIL à cromoscopia. O exame anatomopatológico revelou adenoma tubular com displasia de baixo grau. O exame demorou 88 minutos (figura 4).

Figura 4. Colonoscopia com cromoscopia em paciente com retocolite ulcerativa. Lesão em ceco medindo 6mm, padrão de cripta (*Pit Pattern*) tipo IIIL; anatomopatológico revelou adenoma tubular com displasia de baixo grau.

Paciente 2: 54 anos, 70 Kg, sexo masculino, portador de RCU esquerda havia mais de 15 anos. Estava sintomático, no momento do exame, apresentando dor e distensão abdominal. Vinha em uso de sulfassalazina (dose: 3g/dia) e azatioprina (dose: 150mg/dia) havia 5 anos e já havia feito uso de corticoide (prednisona). O exame endoscópico durou cerca de 40 minutos e mostrou, além de atividade leve em cólon esquerdo (edema e friabilidade mucosa no reto e sigmóide), uma lesão do tipo DALM de 10mm no ângulo esplênico com padrão de cripta (*Pit Pattern*) tipo V. A lesão foi diagnosticada antes da técnica de coloração (o paciente foi randomizado para o grupo cromoscopia) e não havia qualquer área de inflamação no local onde foi encontrada a displasia. O exame anatomopatológico revelou adenoma tubular com displasia de baixo grau (figura 5).

Figura 5. Colonoscopia por cromoscopia em paciente com retocolite ulcerativa de cólon esquerdo; A) discreto apagamento vascular às 7- 8 horas compatível com área de DALM, medindo 12mm, vista antes da técnica de coloração; B) magnificação da lesão mostrando desconstrução do padrão de criptas; padrão de cripta (*Pit Pattern*) tipo V. O exame anatomopatológico revelou adenoma tubular com displasia de baixo grau.

Paciente 3: 54 anos, 75 Kg, sexo feminino, com DC com comportamento inflamatório havia mais de 12 anos. Apresentava sintomas compatíveis com DC em atividade, na época do exame colonoscópico (diarreia e dor abdominal em quadrante inferior direito). Vinha em uso de mesalazina (dose: 3g/dia) e azatioprina (dose: 175mg/dia), no momento da colonoscopia. O exame colonoscópico com cromoscopia revelou sinais de atividade endoscópica e lesão polipoide subpedunculada, tipo Isp, em ceco, padrão de cripta (*Pit Pattern*) IV (exame durou 45 minutos). Não havia qualquer sinal de inflamação no local onde a lesão foi encontrada. O resultado anatomopatológico descreveu adenoma tubular com displasia de alto grau (figura 6).

Figura 6. Colonoscopia com cromoscopia em paciente com doença de Crohn; A) pólipó sésil de 12 mm visto na região do ceco após cromoscopia; B) magnificação revelando padrão de cripta (*Pit Pattern*) IV. O resultado anatomopatológico mostrou adenoma tubular com displasia de alto grau.

Paciente 4: 43 anos, 52Kg, sexo feminino, portadora de DC com comportamento inflamatório havia mais de 10 anos. Queixou-se de distensão abdominal à época do exame colonoscópico que durou 48 minutos. Vinha em uso de mesalazina (dose: 3g/dia), Azatioprina (dose: 125mg/dia) e infliximabe (dose: 300mg a cada 8 semanas). A colonoscopia com cromoscopia não mostrou qualquer sinal de atividade, apesar de pólipó sésil de 12 mm em sigmoide, tipo Is, padrão de cripta (*Pit Pattern*) IIIS. O exame anatomopatológico mostrou adenoma tubular com displasia de baixo grau (figura 7).

Figura 7. Colonoscopia por cromoscopia em paciente com doença de Crohn; lesão polipoide de 12mm em sigmoide, com padrão de cripta (*Pit Pattern*) tipo IIIIL; exame anatomopatológico revelou adenoma tubular com displasia de baixo grau.

Todas as lesões displásicas encontradas foram diagnosticadas no grupo cromoscopia. Nenhuma lesão displásica ou neoplásica foi encontrada no grupo NBI. Tal achado ensejou a prevalência de 22,2% (4/18) de lesões displásicas no grupo cromoscopia e de 0% (0/16) no grupo NBI. Pela análise do χ^2 , obtivemos o valor de $\chi^2= 4,477$, sendo que o Σ crítico foi de 3,841, para um erro α de 5%. Pela correção de Yates para amostras pequenas ou que apresentem células com 0 como unidade, encontrou-se um $\chi^2= 2,180$, inferior ao Σ crítico, para um erro α de 5% (3,841). Pelo teste exato de Fisher, o valor de p foi < 0,001. Em 2 testes, houve significância estatística em favor da cromoscopia versus o NBI para a detecção de displasias na população estudada, enquanto que, segundo a correção de Yattes, a diferença encontrada entre os grupos, não alcançou significância estatística (figura 8).

Figura 8. Comparação gráfica entre os grupos Cromoscopia e o *Narrow Band Image* (NBI) na taxa de detecção de displasias em pacientes com doença inflamatória intestinal (teste exato de Fisher).

4.5. Grupo *com* Displasia x Grupo *sem* Displasia

Foram realizadas comparações entre o grupo de pacientes com displasia (n= 4; 11,8%) e sem displasia (n= 30; 88,2%). Dessa forma, foram criados mais dois grupos de comparação: grupos *com* displasia e *sem* displasia.

Os pacientes *com* displasia eram mais velhos à época do exame endoscópico com média de idade de 53,3 anos (IC com 90% de confiança foi de 46,9- 59,7 anos) enquanto que os pacientes sem displasia tinham 48,4 anos (IC com 90% de confiança é 44,2- 52,6 anos). Comparados com a população

estudada, a amostra de pacientes *com* displasia não foi estatisticamente mais velha ($Z=1,1$; Z crítico para nível de significância de 5% = 1,64).

O tempo de diagnóstico não diferiu estatisticamente entre os grupos *com* e *sem* displasia ($Z=0,292$; Z crítico para nível de significância de 5% = 1,64). O grupo *com* displasia apresentou 12,5 anos de média de tempo de início dos sintomas (IC com 90% de confiança foi de 10,8- 14,2 anos); no grupo *sem* displasias este valor foi de 15,5 anos (IC com 90% de confiança é 12,2- 17,8 anos)

Dentre os 4 pacientes *com* displasia, 2 (50%) eram do sexo feminino; 2 (50%) tinham RCU (um com pancolite e outro com colite esquerda) e os demais pacientes (2) eram portadores de DC, ambos com comportamento inflamatório, sem história pregressa de complicações. Nenhum deles utilizava corticoide no momento do exame. Todavia, todos (4/4) estavam em uso de imunossupressor no momento do exame, o que contrasta com os 30,0% (9/30) dos indivíduos no grupo *sem* displasia. A diferença entre o uso de imunossupressores no grupo *com* displasia versus o grupo *sem* displasia alcançou significância estatística ($\chi^2= 7,323$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; correção de Yates; $\chi^2= 4,670$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,001$, pelo teste de Fisher).

Apenas um dos pacientes (1/4, 25%) estava em uso de biológico, comparado com 7 em toda a população estudada (8/34), não havendo diferença estatística entre a amostra e a população total do estudo ($\chi^2= 0,014$; χ^2 para 95% de significância estatística= 3,841; $p= 0,9$). A comparação entre os dois grupos, *com* displasia e *sem* displasia também não mostrou significância

estatística entre os grupos, quanto ao uso de biológicos ($\chi^2 = 0,005$; χ^2 para 95% de significância estatística = 3,841; $p = 0,45$).

Metade dos pacientes (2/4) apresentou atividade endoscópica. O tempo médio de exame destes pacientes foi de 55,3 minutos (IC com 90% de confiança é 37,1- 73,5 minutos), maior que o da população geral que foi de 39,8 minutos (IC com 90% de confiança é 36,0- 43,6 minutos), porém sem alcançar diferença estatística ($Z = 1,40$; Z crítico para nível de significância de 5% = 1,64).

4.6. Padrões de criptas (*Pit Patterns*)

Sempre que possível, as lesões endoscópicas foram classificadas pelo padrão de arranjo de criptas à cromoscopia com magnificação e na técnica de NBI (mesmo nos locais onde os padrões vasculares estavam alterados sem evidências concretas de alteração dos *Pit Patterns*), na tentativa de se estabelecer o seu risco displásico e neoplásico. As lesões elevadas, com distorções vasculares, escavadas, bem como qualquer outra lesão potencialmente suspeita ao exame colonoscópico foi devidamente classificada, fotografada e biopsiada.

No total, foram realizadas 244 biopsias, entre úlceras, estenoses, áreas normais, lesões suspeitas de serem displásicas e áreas normais. No presente trabalho, quando mencionamos biopsias, referimo-nos a todas as áreas biopsiadas e não a todos os fragmentos retirados dessas áreas. Assim, das 244 biopsias obtidas, 121, foram realizadas no grupo NBI (média 7,6 biopsias/paciente; DP 4,0 biopsias²; IC com 90% de confiança 6,0- 9,2) e 123 no grupo

cromoscopia (média 8,2 biopsias/ paciente; DP 4,3 biopsias²; IC com 90% de confiança 6,6- 9,8; $Z= 0,3$ Z crítico para nível de significância de 5% = 1,64). Concluiu-se que não houve diferença estatística entre o número de biopsias por pacientes nos grupos NBI e cromoscopia.

Ao analisarmos os pacientes do grupo *com* displasia versus o grupo *sem* displasia, o primeiro grupo teve média de 9 biopsias/paciente, DP de 3,9 biopsias² (IC com 90% de confiança 5,8- 12,2 biopsias/ paciente), contra média de 7,5 biopsias/ paciente, DP de 4,0 biopsias² no grupo *sem* displasia (IC com 90% de confiança de 6,3- 8,2). Comparando o grupo Displasia com a população da qual foi retirada, concluiu-se que não houve diferença estatística entre o número de biopsias colhidas nos dois grupos ($Z= 0,71$; Z crítico para nível de significância de 5% = 1,64)

Foram encontradas e biopsiadas 45 áreas suspeitas de abrigar sítios displásicos; 36 (80%) lesões em pacientes no grupo cromoscopia e 9 (20%) no grupo NBI. Estas lesões foram classificadas de acordo com seus *Pit Patterns* e divididas em 2 grupos: as que eram sugestivas de displásicas (*Pit Pattern* IIIL, IIIS, IV e V) e as não sugestivas (*Pit Pattern* I e II), para posterior comparação com o resultado histopatológico.

Das 45 lesões, 36 foram consideradas benignas ao exame endoscópico e 9 suspeitas de malignidade. Das 36 lesões “benignas” todas se confirmaram como tal ao exame histopatológico. Por outro lado, 4 das 9 (44,4%) lesões suspeitas de malignidade foram confirmadas como tal ao exame histopatológico. A tabela 6 resume estes dados.

Tabela 6. Comparação entre resultados endoscópicos e histológicos. (*Pit Pattern*= padrão de cripta)

	Displasia +	Displasia -	Total
<i>Pit Pattern</i> III-V	4 (VP)	5 (FP)	9
<i>Pit Pattern</i> I-II	0 (FN)	36 (VN)	36
Total	4	41	45

FN= falso negativo; FP= falso positivo; VN= verdadeiro negativo; VP= verdadeiro positivo.

A sensibilidade da classificação dos *Pit Patterns* para prever o resultado histopatológico em benigno (sem displasia/neoplasia) e maligno (com displasia/neoplasia) foi de 100%; a especificidade foi de 87,8% e os valores preditivos positivo e negativo foram 44,4% e 100%, respectivamente.

No grupo NBI, foram observadas duas lesões suspeitas de malignidade. Em uma delas o *Pit Pattern* foi inclassificável por haver ulcerações na mucosa o que levou à classificação de “lesão suspeita”. A outra lesão apresentou *Pit Pattern* V. Nenhuma lesão se confirmou displásica ao exame histopatológico, enquanto todas as lesões classificadas como benignas (7/7), segundo o padrão de criptas, se confirmaram como tal no laudo patológico. A sensibilidade no grupo NBI foi impossível de ser calculada por conter zero no dividendo, o que inviabiliza a determinação do quociente. A especificidade foi de 77,8%, o valor preditivo positivo de 0% e o valor preditivo negativo de 100%. A tabela 7 mostra detalhes dos achados ao NBI comparados à histologia.

Tabela 7. Comparação entre lesões suspeitas ao exame endoscópico com NBI e o resultado anatomopatológico com base nos tipos de *Pit Patterns* (padrão de criptas).

	Displasia +	Displasia -	Total
<i>Pit Pattern</i> III-V	0	2	2
<i>Pit Pattern</i> I-II	0	7	7
Total	0	9	9

No grupo cromoscopia, foram encontradas sete lesões suspeitas (*Pit Patterns* III-V), com quatro confirmando-se displásicas ao exame histopatológico. 29 lesões benignas (*Pit Patterns* I e II) foram encontradas e biopsiadas; nenhuma delas se mostrou displásica à histologia. A sensibilidade no grupo cromoscopia foi de 100%, a especificidade 90,6%, o valor preditivo positivo 57,1 e o valor preditivo negativo 100%. A tabela 8 resume os achados da cromoscopia e histologia.

Tabela 8. Comparação entre lesões suspeitas ao exame endoscópico com cromoscopia e o resultado anatomopatológico (*Pit Pattern*= padrão de cripta).

	Displasia +	Displasia -	Total
<i>Pit Pattern</i> III-V	4	3	7
<i>Pit Pattern</i> I-II	0	29	29
Total	4	32	36

Não foram realizadas comparações entre os grupos (cromoscopia x NBI) por falta de verdadeiros e falsos positivos no grupo NBI e de falsos positivos no grupo cromoscopia, o que superestimaria qualquer comparação entre os grupos.

Nenhuma das biopsias não guiadas por lesões mostrou-se displásica ao exame anatomopatológico. No entanto, como não foi realizada a correta técnica de biopsias randomizadas, isto é, quatro biopsias a cada 10cm de cólon examinado, não foi correlacionada nenhuma comparação entre as biopsias guiadas versus as não guiadas.

5. Discussão

Os pacientes com diagnóstico de DII apresentam risco aumentado de displasias e neoplasias colônicas. Este risco torna-se mais evidente após alguns anos de doença e tende a aumentar com o passar do tempo⁴⁴. Não existe mais, ao contrário do que se pensava até há alguns anos atrás, o racional de que esse risco seja maior na RCU que na DC. Em realidade, o risco se eleva com a idade jovem no momento do diagnóstico, doença extensa e grave, história de câncer na família e com CEP associada, esta última tanto na RCU quanto na DC⁴¹.

As neoplasias colônicas nesses pacientes tendem a se apresentar, em muitos casos, como displasias em lesões planas ou achatadas ou como DALM, lesões que podem ser planas, o que dificulta o diagnóstico colonoscópico. Tais lesões não costumam seguir a típica sequência adenoma-carcinoma dos tumores colônicos esporádicos. Uma revisão britânica, realizada em 2005, sugeriu uma nova sequência para as neoplasias colônicas em pacientes com DII: ausência de displasia, displasia interrogada, displasia de baixo grau e displasia de alto grau a lesão invasiva.

Nos últimos anos, tem sido observada significativa melhora no arsenal endoscópico direcionado ao diagnóstico precoce de displasias e neoplasias colônicas em pacientes com DII. Entretanto, esta evolução não tem se traduzido em algo prático e consensual no acompanhamento dos pacientes com DII. Em parte, isto se deve à dificuldade técnica de se diagnosticar tais lesões em pacientes com DII (ex., áreas inflamadas podem esconder áreas displásicas, lesões tipo DALM/LST que podem ser planas), à falta de solicitação dos exames de forma correta (anual ou bianualmente), à

inexperiência ou incapacidade do endoscopista em utilizar as técnicas já documentadas para melhorar a acurácia do exame colonoscópico (ex., cromoscopia) ou mesmo à falta de aparelhagem adequada ou infraestrutura apropriada para realização dos exames⁹⁵. De fato, através de um minucioso questionário, desenvolvido e analisado pelo grupo francês CESAME, observou-se que apenas 54% dos pacientes com indicação de colonoscopia para vigilância neoplásica realizaram o exame no período recomendado. Destes, em apenas 30% dos casos foi realizada a cromoscopia⁹⁵.

Existem vários motivos para que os pacientes não realizem a colonoscopia de vigilância adequadamente: recusa destes em realizar o exame, falta de lembrança do médico em solicitar o exame, falta de conhecimento do profissional de que tanto a RCU quanto a DC pode evoluir para neoplasias invasivas de cólon (no estudo CESAME, os gastroenterologistas solicitaram o exame para 48% dos pacientes com DC e para 69% dos pacientes com RCU; $p < 0,0001$) e a recusa do colonoscopista em realizar a cromoscopia por ser um procedimento mais demorado⁹⁵. Uma solução para tornar o exame mais prático e rápido, seria a realização da técnica de NBI substituindo a cromoscopia, o que tornaria o exame mais prático e rápido. Assim, o presente trabalho foi realizado também para auxiliar o colonoscopista na decisão entre escolher a cromoscopia ou o NBI na vigilância de displasias e neoplasias colônicas em pacientes com DII de longa duração.

A população estudada consistiu de 34 pacientes randomizados em dois grupos sendo um controle do outro. A randomização selecionou 16 pacientes no grupo NBI e 18 pacientes no grupo cromoscopia. Este é o primeiro estudo randomizado, controlado, em que se compararam as técnicas NBI e

cromoscopia para a detecção de lesões displásicas e/ou neoplásicas em pacientes com DII (pesquisado no Medline em www.pubmed.com em 31/12/2012). Há um estudo parecido, com o mesmo tema, no entanto, este estudo utilizou a técnica de desenho de *crossover* (os pacientes foram submetidos a uma técnica escolhida por sorteio e, 3-8 semanas após, submetidos a outra técnica)⁸⁶. A técnica de *crossover* no contexto da colonoscopia é uma estratégia controversa, pois expõe o paciente a o paciente a potenciais complicações graves, como a perfuração intestinal.

Em alguns estudos, como no de Rutter et al, a maioria dos pacientes foi do sexo masculino⁹⁶. No presente trabalho, a grande maioria dos pacientes foi do sexo feminino (2/3 do total de pacientes). No entanto, os grupos cromoscopia e NBI foram muito semelhantes na distribuição por gênero (tabela 4)⁹⁶. Em uma metanálise com 1277 pacientes, envolvendo seis grandes estudos prospectivos em que se comparou a cromoscopia à colonoscopia convencional em pacientes com RCU, todas as populações estudadas foram predominantemente masculinas ou equitativamente distribuídas em termos de gênero. No presente estudo, contudo, a maioria dos pacientes apresentou diagnóstico de DC, que tende a ser discretamente mais frequente entre as mulheres⁷⁶.

Quanto à idade dos pacientes estudados, a média de 50 anos por nós encontrada foi muito parecida com a reportada por outros autores⁹⁶. Em uma avaliação retrospectiva de pacientes com câncer colorretal relacionado ao diagnóstico de DII, a média de idade da população foi de aproximadamente 49 anos⁹⁷. Outros estudos ratificam este dado com médias de idade dos pacientes

com DII e sob vigilância de displasias/neoplasias muito similares à constatada no nosso trabalho⁹⁶.

Também foram avaliados o diagnóstico dos pacientes e as características da doença que o acometia. O diagnóstico de DC ocorreu em 58% dos pacientes na população estudada e a RCU em 42%. O padrão de predominância da DC aconteceu de forma uniforme nos dois grupos randomizados (cromoscopia e NBI), sem diferença estatística (tabela 4). É impossível a comparação deste dado com os dados da literatura pois não há qualquer publicação envolvendo NBI ou cromoscopia e DC. Ao se pesquisar no medline (www.pubmed.com) com os termos Crohn, cromoscopia ou NBI e displasia, não encontramos nenhum objeto de estudo até 31 de dezembro de 2012.

Nos portadores de RCU houve predomínio da colite esquerda. Nos grupos, a colite esquerda predominou no grupo NBI e a pancolite no grupo cromoscopia. Não houve diferença estatística entre os grupos, mas esta diferença pode ter eventualmente contribuído para que os pacientes no grupo cromoscopia fossem mais graves ou carregassem maior potencial displásico.

Um número significativo de pacientes tinha DC complicada (estenosante ou fistulizante). Eles foram igualmente distribuídos nos dois grupos. Essa maioria de pacientes com história de estenose ou fístulas denota que a população estudada foi composta de pacientes com história de DC grave, o que pode aumentar a taxa de detecção de displasia em ambos os grupos, já que os grupos eram similares neste histórico de doença.

A média de tempo entre o início dos sintomas de DII e o momento do exame colonoscópico foi de mais de 15 anos. Este tempo é suficiente para a

evolução de qualquer paciente com DII (desde que portadores dos fatores de risco associados, como colite esquerda ou pancolite e DC colônica) para displasias e neoplasias invasivas. Sabe-se que quanto maior o tempo de doença, tanto maior será o risco de displasia e/ou neoplasia⁴². No estudo de Rutter et al, a média de tempo de doença no momento do exame endoscópico foi maior que 20 anos⁹⁶. No estudo de Matsumoto et al, porém, a média de tempo de diagnóstico foi de 10,1 anos e de 10,5 anos no estudo de Kiesslich et al^{56,98}. Essas diferenças podem ser explicadas pelo tipo de dado colhido. Alguns autores determinaram o tempo decorrido entre o início dos sintomas compatíveis com a DII e o momento do exame colonoscópico, como, aliás, aconteceu no nosso caso. Outros autores, contudo, estabeleceram o tempo decorrido entre o diagnóstico de DII e a colonoscopia. Como o diagnóstico da DII pode levar algum tempo para ser feito (2-5 anos) após o início dos sintomas, esses valores de tempo podem variar de um estudo para o outro. O presente estudo teve média de tempo de doença (considerado o início dos sintomas de DII) muito semelhante à descrita em publicações anteriores e plenamente compatível com um hospital de referência, como é o caso do HCFMUSP.

No trabalho desenvolvido pelo grupo de Barcelona, a população estudada foi muito parecida com a do presente estudo, exceto pela predominância do gênero masculino e de pacientes com RCU. A média de idade da população foi de 48 anos e o tempo de diagnóstico foi de 15 anos⁸⁶.

Um percentual não insignificante estava em uso de corticosteroides no momento do exame. Apesar da clara determinação do consenso do ECCO de não mais indicar corticosteroides para manutenção de pacientes com DII, cerca

de 20% dos pacientes estavam em uso de prednisona. É válido acrescentar que o mesmo ECCO autoriza o seu uso apenas em pacientes em atividade clínica de doença na tentativa de remitir os sintomas (remissão clínica). No entanto, nenhum dos indivíduos participantes do estudo estava em franca atividade de doença no momento do exame endoscópico¹⁴. Algumas hipóteses podem ser formuladas sobre o uso de corticoides pelos pacientes estudados. Poderiam estar em desmame do seu uso ou dependentes do corticoide. Além disso, como um percentual grande de pacientes estava em uso de imunossupressores e/ou biológicos alguma estratégia de retirada do corticoide poderia estar sendo utilizada no momento em que os pacientes realizaram o exame endoscópico.

Raros estudos que empregaram a cromoscopia e/ou o NBI como técnica de detecção de displasias avaliaram o consumo de medicações concomitantes. No estudo prospectivo e não randomizado de Matsumoto et al, mais de 60% dos pacientes estavam em uso de corticoide no momento do exame colonoscópico. Este estudo, no entanto, foi realizado em 2003, bem antes das recomendações do ECCO e da publicação de diversos trabalhos mostrando os claros efeitos deletérios dos corticoides no longo prazo. Além disso, o trabalho de Matsumoto et al não fornece informações sobre a atividade da doença ou corticodependência⁹⁸. O estudo de Pellisé et al não relata o uso de corticoides na população de pacientes com DII avaliada⁸⁶.

Todos os pacientes com RCU estavam em uso de mesalazina ou sulfassalazina, sendo seu uso muito mais frequente, estatisticamente, do que na DC. O Consenso Brasileiro de DII e o ECCO recomendam o uso de derivados salicílicos em pacientes com RCU leve a moderada com o objetivo

de manter a doença em remissão^{14,92}. Entretanto, esses mesmos consensos avaliam como discutível o uso de aminossalicilatos em pacientes com DC sem atividade de doença e nos pacientes com doença moderada a grave. Outros estudos mostram dados semelhantes aos por nós observados^{14,56,86,98}. É válido lembrar que o uso de 5-aminossalicilatos parece conferir efeito protetor contra o desenvolvimento de displasia e/ou neoplasia em pacientes com RCU, apesar de contestação recente⁹⁹⁻¹⁰³. O uso de imunossupressores, bem como a história pregressa do seu consumo, foi mais frequente, estatisticamente, no grupo cromoscopia, quando comparado com o grupo NBI. Esta diferença foi totalmente creditada a erro de randomização, que pode acontecer em qualquer processo de sorteio, especialmente quando o tamanho amostral é pequeno. À primeira vista, poderíamos supor que houve um maior risco de displasia no grupo em que seu uso foi mais frequente devido aos diversos tipos de cânceres descritos durante o consumo de tiopurinas em pacientes com ou sem DII¹⁰⁴.

Todavia, um elegante estudo retrospectivo publicado recentemente demonstrou que não só o uso de tiopurinas constitui fator protetor contra o surgimento de displasia ou neoplasia colorretal em pacientes com DII, mas também que seu efeito é mais pronunciado e impactante que o dos 5-aminossalicilatos¹⁰⁵. No presente trabalho, o grupo cromoscopia apresentou maior número de pacientes em uso de imunossupressores. Apesar de relatos de que os imunossupressores seriam fatores protetores contra neoplasias colônicas em pacientes com DII, seu uso mais frequente poderia também refletir maior gravidade da doença¹⁰⁵.

O uso de biológicos não foi descrito em nenhum dos artigos já publicados sobre o tema em questão. O uso de anticorpo anti-TNF α foi

igualmente frequente nos dois grupos (cromoscopia e NBI). Em nosso trabalho, cerca de 2/3 dos pacientes nunca experimentaram biológicos. Infelizmente, não há como comparar nossos dados com os da literatura, pois eles inexistem.

Apesar de nenhum paciente estar em franca atividade clínica de doença, quase 2/3 deles apresentavam sinais endoscópicos de doença. O rigor endoscópico foi muito maior na DC que na RCU, pois os escores habitualmente utilizados para DC (*Crohn's disease endoscopic index simplified*- CDEIS e *Simplified endoscopic score*- SES-CD) são restritivos na determinação da atividade da doença que os para RCU (ex., Clínica Mayo)^{106,107}.

Os dois grupos (cromoscopia e NBI) mostraram-se similares quanto ao percentual de atividade endoscópica. Infelizmente, na literatura, nenhum dos estudos similares fornece dados sobre atividade endoscópica da doença^{55-57,66,76,86,108,109}. Este fato ganha importância uma vez que se sabe que biopsias realizadas em áreas inflamadas tendem a resultar em falsos positivos para displasia à histologia. Quando estas mesmas áreas são submetidas à retirada de fragmentos em uma fase sem inflamação, os resultados anatomopatológicos são frequentemente negativos para displasia¹⁰⁹.

O exame com cromoscopia é mais demorado que o feito com NBI, o que foi confirmado em nosso trabalho. Migrar da técnica convencional para a do NBI requer apenas apertar um botão, enquanto que o exame com cromoscopia exige a coloração de todo o cólon para a sua realização. Além de consumir tempo, a cromoscopia também consome recursos como cateteres, corante, aventais e exige um preparo prévio da sala para a realização da coloração, o

que aumenta ainda mais o tempo de exame (considerando a entrada do paciente na sala até a sua saída para a sala de recuperação anestésica)⁸⁶.

Displasias foram detectadas em 11,8% dos indivíduos analisados no presente estudo. Este dado é muito similar aos descritos na literatura. Na metanálise de Subramanian et al com seis trabalhos prospectivos com cromoscopia, a frequência de displasia encontrada foi de 12%⁷⁶. Na avaliação dos trabalhos, isoladamente, a frequência de detecção de displasia variou de 7% a 21% dos pacientes analisados^{55-57,66,107,108}.

Dos 4 pacientes com displasia, 2 apresentavam DC e 2 apresentavam RCU. O risco de apresentar displasia foi semelhante, sendo o paciente portador de DC ou de RCU. Este resultado difere de estudos que mostraram maior risco de evolução para displasias em pacientes com RCU que com DC. No entanto, o estudo não foi desenhado para este fim. Além disso, por vários anos admitiu-se que a DC colônica não aumentava o risco de displasias o que gera grande viés nesses estudos que, em sua maioria, foram retrospectivos e não incluíram pacientes com DC^{95,110}.

Todas as lesões descritas foram encontradas no grupo cromoscopia. Neste estudo, a cromoscopia revelou superioridade sobre o NBI na taxa de detecção de displasias em pacientes com DII. O desenho do presente estudo foi direcionado para esclarecer se existiria a superioridade de uma técnica sobre a outra quanto à taxa de detecção.

Ao compararmos nossos resultados com os descritos por Pellisé et al, vê-se uma clara discordância pois os autores espanhóis concluíram que não há diferença estatística na taxa de detecção de displasias e neoplasias na população estudada com a cromoscopia ou o NBI. Além de características

peculiares das duas populações (ex., preponderância de DC na nossa amostra e de RCU no trabalho espanhol) que poderiam resultar em dados divergentes, questões metodológicas merecem considerações. No estudo espanhol foi realizada a técnica de *crossover*, na qual um indivíduo que realizou um exame realiza o outro exame em seguida. Esta estratégia metodológica favorece o aumento da população estudada, mas, abriga, inerentemente, vieses confundidores. Por exemplo, biopsias podem deixar cicatrizes ou aumentar o processo inflamatório no local da lesão o que facilitaria, claramente, a detecção de lesões pela outra técnica. Outro viés possível seria o fato de que os resultados do primeiro exame poderiam ser conhecidos pela equipe, mesmo que o examinador fosse trocado. Além disso, a repetição de um exame invasivo como a colonoscopia e com potencial, ainda que pequeno, de complicações, no mesmo paciente, traz à tona questões éticas⁸⁶.

Diversos estudos já demonstraram a superioridade da cromoscopia sobre a colonoscopia convencional, sendo, inclusive, considerada padrão ouro para a vigilância de neoplasias colônicas em pacientes com DII¹¹¹. A American Gastroenterological Association (AGA) recomenda que se façam colonoscopias com biopsias randomizadas ou com cromoscopia, apenas, sem a necessidade de biopsias às cegas. Esta recomendação denota quão superior a cromoscopia é, quando comparada à colonoscopia convencional¹¹². A mesma recomendação não é feita para o NBI.

Num recente estudo randomizado no qual se comparou o NBI à endoscopia convencional de alta resolução, não houve qualquer diferença estatística entre os grupos. Foram encontradas 5 lesões displásicas em cada

grupo, de 56 pacientes (total de 112 pacientes randomizados)¹¹³. Neste estudo, mais uma vez o NBI não se mostrou superior à colonoscopia convencional.

O único trabalho publicado em que o NBI foi comparado à colonoscopia convencional com o objetivo de avaliar as taxas de detecção de displasias foi realizado em pacientes com RCU e não mostrou evidências da superioridade do NBI sobre a colonoscopia convencional. As críticas a este estudo incluem o tamanho da amostra (n= 42 pacientes) estudada e a utilização de um sistema de NBI antigo e que poderia dificultar a avaliação do padrão vascular submucoso⁷¹.

Ao compararmos nossa casuística com a de outros estudos com desenhos similares, observa-se que a nossa amostra ainda é muito pequena para determinar de forma indubitável que os resultados não são devidos ao acaso da randomização ou que seriam diluídos com a entrada de novos pacientes. Na metanálise realizada por Subramanian et al, todos os seis estudos avaliados apresentavam pelo menos 57 pacientes. Em média, os estudos contaram com 213 pacientes, o que representa quase sete vezes mais pacientes que o número recrutado em nosso trabalho. Entretanto, poucos estudos foram devidamente randomizados; apenas dois, com média de 159 pacientes em cada. Nenhum dos dois estudos empregou a metodologia desenvolvida no nosso trabalho (estudo randomizado, prospectivo, controlado com NBI) e nenhum incluiu pacientes com DC. Além disso, vale ressaltar que essa metanálise avaliou apenas a cromoscopia, sem qualquer menção ao NBI^{55-57,66,76,107,108}.

No excelente estudo de Pellisé, o único já publicado a se comparar o NBI com a cromoscopia e a incluir pacientes com DC, a população estudada foi

de 60 pacientes onde foi realizada a técnica de *crossover*. Essa técnica ajuda na coleta e no aumento do tamanho amostral/ populacional, mas aumenta os vieses relacionados à realização de um exame em um paciente que já realizou outro exame e cujo resultado, mesmo que indisponível para o examinador, pode ser conhecido de alguma forma (cicatrizes de biopsias, por exemplo)⁸⁶.

Há uma clara racionalidade para os resultados até então por nós obtidos. A cromoscopia já se mostrou superior à colonoscopia convencional na detecção de displasias em pacientes com RCU em diversos trabalhos e em metanálise^{55-57,66,69,76,107,108}. No único trabalho realizado em que o NBI foi comparado à colonoscopia convencional com o objetivo de detectar lesões displásicas em pacientes com RCU, o NBI foi inferior à colonoscopia convencional. O NBI é uma técnica promissora cujos benefícios estão sendo ainda descobertos e desenvolvidos. Por outro lado, a cromoscopia é uma técnica que já existe há várias décadas. Sua simbiose com a detecção dos *Pit Patterns* é evidente e foi desenvolvida desde o surgimento da sua classificação. É natural, portanto, que à medida que se domine e aprimore a técnica de NBI, os seus resultados se aproximem cada vez mais dos alcançados com a cromoscopia. Além disso, a detecção dos *Pit Patterns* pelo NBI não é tão efetiva quanto no caso da detecção dos padrões vasculares (*Vascular Patterns*) que ainda estão em fase de estudo¹¹⁴. No nosso trabalho, todas as alterações dos padrões vasculares foram biopsiadas, porém, ainda falta estabelecer com alto grau de certeza a correlação entre esses padrões e a histologia. Aparentemente, é muito mais fácil perceber as alterações dos *Pit Patterns* que as dos *Vascular Patterns*¹¹⁴. De fato, significativamente mais biopsias foram realizadas no grupo cromoscopia do que no grupo NBI, visto

que mais lesões suspeitas foram detectadas no grupo cromoscopia, com base nos *Pit Patterns*.

Sem dúvida, as técnicas de imagem e o treinamento dos colonoscopistas evoluíram sobremaneira ao longo das últimas décadas. Isto foi corroborado neste trabalho pelo fato de que uma única lesão displásica plana foi devidamente detectada, fotografada e analisada à colonoscopia convencional, mesmo antes da avaliação desta pela cromoscopia (este paciente havia sido previamente randomizado para este exame). A expectativa é de que o NBI evolua nos próximos anos no sentido de gerar resultados semelhantes aos hoje obtidos com a cromoscopia, mas, no presente estudo, a cromoscopia ainda se mostrou superior à técnica de filtração dos feixes de luz (NBI).

Considerações relevantes foram feitas ao se comparar o grupo de pacientes *com* displasia versus o *sem* displasia. Os pacientes *com* displasia foram mais velhos, porém não apresentaram maior tempo de doença que os *sem* displasia. Apesar de descritos como fatores de risco em estudos semelhantes ao atual, nem a idade dos pacientes e nem o tempo de doença foram diferentes nos dois grupos por nós avaliados (*com* e *sem* displasia)^{86,107}.

Significativamente mais pacientes *com* displasia estavam em uso de tiopurinas quando comparados com os *sem* displasia. Apesar de essa associação sugerir uma relação causal, considera-se, como já mencionado anteriormente, que as tiopurinas exerçam efeito protetor contra o desenvolvimento de displasias e/ou neoplasias colônicas^{86,103}. Essa associação não se mostrou presente em outros trabalhos semelhantes^{76,107}.

Em relação à análise dos resultados de acordo com a classificação dos *Pit Patterns*, esta revelou-se útil para diagnosticar e excluir se a lesão é maligna à histologia ou não. Separado em dois grupos (lesões benignas - *Pit Pattern* I e II e malignas - *Pit Pattern* III, IIII, IV e V), o método alcançou excelentes porcentagens para sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN), ficando a desejar quanto ao valor preditivo positivo (VPP). Assim, quando se detecta uma lesão com indícios de ser maligna à colonoscopia, 44,4% destas realmente o são. Em compensação, nenhuma lesão benigna à colonoscopia foi diagnosticada como maligna à histologia. A decisão de biopsiar todas as lesões encontradas, mesmo aquelas que tinham sinais de benignidade, permitiu alcançar tais resultados.

O NBI foi prejudicado nas análises de sensibilidade e VPP por não ter detectado nenhuma displasia. Entretanto, sua especificidade em avaliar os *Pit Patterns* (90,6%) não foi insignificante, bem como o seu VPN (100%). Em todos esses aspectos, a cromoscopia foi superior em valores numéricos, não tendo sido aplicados risco relativo e outras correlações pela impossibilidade de cálculos confiáveis no NBI.

Em mais um estudo, as biopsias randomizadas se mostraram inefetivas em diagnosticar displasias em sítios não alterados pela avaliação dos *Pit Patterns*. Em realidade, não foram realizadas biopsias randômicas, mas simplesmente biopsias de segmentos colônicos normais a fim de que, no futuro, estudos genéticos possam ser realizados à distância das displasias nesses indivíduos.

6. Conclusões

1. A cromoscopia com índigo carmin mostrou-se superior, no presente estudo, quanto à taxa de detecção de neoplasias e displasias em pacientes com DII de longa duração quando comparada ao NBI.
2. Os pacientes com DII que evoluíram para displasias eram mais velhos e tinham mais frequentemente histórico de uso de imunossupressores que os pacientes que não apresentaram esta evolução.
3. Mesmo numa população de pacientes com relativo bom controle de doença a presença de atividade endoscópica é muito frequente. Esses achados não diferiram entre as técnicas de NBI e cromoscopia, no entanto, o exame significativamente mais demorado quando se utiliza a técnica de coloração da mucosa.
4. A avaliação do padrão de criptas por *Pit Patterns* mostrou-se efetiva em prever o caráter benigno e maligno das lesões encontradas, no entanto, a biopsias é indispensável.

7. Referências Bibliográficas

1. Damião A, Feitosa F, Milani L. Tratamento clínico convencional da doença de Crohn. Cardozo W, Sobrado C. Doença inflamatória intestinal. São Paulo: Editora Manole Ltda v. 1, 223-40, 2012.
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. J Am Med Assoc 99: 1323-9, 1932.
3. Román AL, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 17(22):2723-33, 2011.
4. Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. Curr Opin Gastroenterol 23(4):365-9, 2007.
5. Dessein R, Chamaillard M, Danese S. Innate immunity in Crohn's disease: the reverse side of the medal. J Clin Gastroenterol 42 Suppl 3 Pt 1:S144-7, 2008.
6. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. Lancet. 25;367(9511):668-78, 2006.
7. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis in inflammatory bowel disease. Eur J Radio 35(3):154-67, 2000.
8. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between the north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Gut 39:690–7, 1996.

9. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 126(6):1504-17, 2004.
10. Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy). *Gastroenterol Clin Biol* 30(6-7):859-67, 2006.
11. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol* 88(3):356-9, 1993.
12. Lashner BA, Loftus EV. True or False? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 101: 1003-4, 2006.
13. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S ET al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 55; i1-i15, 2006.
14. Van Assche G, Diagnass A, Panes J et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4(1):7-27, 2010
15. Hendrickson B, Gokhale R, Cho J. Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev* 15(1):79–94, 2002.
16. Mir-Madjlessi, S. H., W. M. Michener, and R. G. Farmer. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 5:570–576, 1986.
17. Rogers, B. M. G., L. M. Clark, and J. B. Kirsner. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J. Chronic Dis.* 24:743–773, 1971.

18. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, Mottet C, Braegger CP, Rogler D, Straumann A, Bauerfeind P, Fried M, Schoepfer AM; the Swiss IBD Cohort Study Group. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* doi: 10.1002/ibd.21719, 2011 [Epub ahead of print].
19. Kiesslich R. Inflammatory Bowel Disease and dysplasias. Unpublished data from oral presentation on UEGW Stockholm 2011.
20. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 12:351–9, 1982.
21. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 10:661–5, 2004.
22. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 95:359–67, 2000.
23. Shine B, Berghouse L, Jones JE, et al. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 148:105–9, 1985.
24. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 73:354–5, 1995.
25. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:409–12, 2002.

26. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, et al. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 12:643–6, 1990.
27. Olives, J. P., A. Breton, J. P. Hugot, F. Oksman, C. Johannet, J. Ghisolfi, J. Navarro, and J. P. Cezard. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 25:142–148, 1997.
28. Ruemmele, F. M., S. R. Targan, G. Levy, M. Dubinsky, J. Braun, and E. G. Seidman. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 115:822–829, 1998.
29. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, Jevon GP, Higuchi LM, Hyams JS, Kirschner BS, Kugathasan S, Baldassano RN, Russo PA. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44(5):653-74, 2007.
30. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* 97:3102–7, 2002.
31. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease: a prospective multicenter study of 121 cases. *Gut* 35:231–235, 1994.

32. D'Haens GR, Fedorak R, Lémann M, et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 15:1599–1604, 2009.
33. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70:439–444, 1976.
34. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 30: 983–989, 1989.
35. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 60: 505–51, 2004.
36. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, et al. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 99:1321–9, 2004.
37. Perez Cuadrado E, Macenlle R, Iglesias J, et al. Usefulness of oral video push enteroscopy in Crohn's disease. *Endoscopy* 29:745–7, 1997.
38. Rollandi GA, Curone PF, Biscaldi E, et al. Spiral CT of the abdomen after distention of small bowel loops with transparent enema in patients with Crohn's disease. *Abdom Imaging* 24:544–9, 1999.
39. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 336: 357-359, 1990.

40. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a populationbased study. *Cancer* 91: 854-862, 2001.
41. Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14(17):2662-9, 2008.
42. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48:526-35; 2001.
43. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 130(4):1030-8, 2006.
44. Herszenyi L, Miheller P, Tulassay Z. Carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 25(3):267-9, 2007.
45. Schulmann K, Mori Y, Croog V, Yin J, Olaru A, Sterian A, Sato F, Wang S, Xu Y, Deacu E, Berki AT, Hamilton JP, Kan T, Abraham JM, Schmiegel W, Harpaz N, Meltzer SJ: Molecular phenotype of inflammatory bowel disease-associated neoplasms with microsatellite instability. *Gastroenterology* 129: 74–85, 2005.
46. Kiesslich R. Chromoendoscopy: what is its true value for ulcerative colitis surveillance? *Dig Dis* 2010;28(3):445-51, 2010.
47. Canto MI, Yoshida T, Gossner L. Chromoscopy of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2002 Apr;34(4):330-6, 2002.
48. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 55:687-94, 2002.

49. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 56:333-8, 2002.
50. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:349-54, 2006.
51. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, et al. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 53:376-80, 2004.
52. Hurlstone DP, Karajeh M, Sanders DS, et al. Rectal aberrant crypt foci identified using high-magnification–chromoscopic colonoscopy: biomarkers for flat and depressed neoplasia. *Am J Gastroenterol* 100:1283-9, 2005.
53. Kudo S, Hirota S, Nakajima T ET al. Colorectal tumors and *Pit Pattern*. *J Clin Pathol* 47:880-5, 1994.
54. van den Broek, Fockens P, van Eeden S ET al. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of highresolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrowband imaging for classification of lesions. *Gut* 57:1083–1089, 2008.
55. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 37(12):1186-92, 2005.

56. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124:880-8, 2003.
57. Kiesslich R, Goetz M, Lammerdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, Vieth M, Nafe B, Galle P and Neurath M. Chromoscopy-Guided Endomicroscopy Increases the Diagnostic Yield of Intraepithelial Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 132:874–882, 2007.
58. Itzkowitz SH, Present DH: Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11: 314–321, 2005.
59. Blackstone, M. O., Riddell, R. H., Rogers, B. H. & Levin, B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 80, 366–374, 1981.
60. Torres, C., Antonioli, D. & Odze, R. D. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 22, 275–284, 1998.
61. Engelsgjerd, M., Farraye, F. A. & Odze, R. D. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 117, 1288–1294, 1999.
62. Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 41(2):291-302, 2012.
63. Connell, w. R. et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 107, 934–944, 1994. Ullman, T., Croog, V., Harpaz, N., Sachar, D. & Itzkowitz, S. Progression

of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125, 1311–1319, 2003.

64. Jess, T. et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm. Bowel Dis* 12, 669–676, 2006.

65. Rubin DT, Kavitt RT: Surveillance for cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 35: 581–604, 2006.

66. Marion JF, Waye JD, Present DH, Israel Y, Bodian C, Harpaz N, Chapman M, Itzkowitz S, Steinlauf AF, Abreu MT, Ullman TA, Aisenberg J, Mayer L; Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 103(9):2342-9, 2008.

67. Neurath MF, Kiesslich R. Is chromoendoscopy the new standard for cancer surveillance in patients with ulcerative colitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 6(3):134-5, 2009.

68. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 95(10):2710-9, 2000.

69. Kaltz B, Bokemeyer B, Hoffmann J, Porschen R, Rogler G, Schmiegel W. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis patients in Germany. *Z Gastroenterol* 45(4):325-31, 2007.

70. Bernstein CN, Weinstein WM, Levine DS, Shanahan F. Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 90(12):2106-14, 1995.

71. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Offerhaus GJ, van Deventer SJ, Hommes DW, Fockens P. Narrow-band imaging compared with

conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 39(3):216-21, 2007.

72. Ahmed T, Monti J, Lashner B. Random versus target biopsies for colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology and Hepatology* 6;7:438-42, 2010.

73. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM: Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000279, 2006.

74. Geboes K: What are the important endoscopic lesions for detection of dysplasia in inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 24(suppl 3):50–55, 2006.

75. Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Koprowicz KM, Bronner MP, Brentnall TA: DNA fingerprinting abnormalities can distinguish ulcerative colitis patients with dysplasia and cancer from those who are dysplasia/cancer-free. *Am J Pathol* 162: 665–672, 2003.

76. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 33(3):304-12, 2011.

77. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 9:568–577, 2004.

78. Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nonami T, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Endoscopic observation of tissue by narrowband illumination. *Opt Rev* 10:211–215, 2003.

79. Sano Y, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida A. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system. *Digestive Endoscopy* 17 (Suppl.), S43–S48, 2005.
80. Hamamoto Y, Endo T, Noshō K, Arimura Y, Sato M, Imai K. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 39(1):14-20, 2004.
81. Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D, Higbee A, Hall S, Weston A. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 64(2):167-75, 2006.
82. Curvers WL, Bohmer CJ, Mallant-Hent RC, Naber AH, Ponsioen CI, Ragunath K, Singh R, Wallace MB, Wolfsen HC, Song LM, Lindeboom R, Fockens P, Bergman JJ. Mucosal morphology in Barrett's esophagus: interobserver agreement and role of narrow band imaging. *Endoscopy* 40(10):799-805, 2008.
83. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy*. 36(12):1080-4, 2004.
84. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, Imanaka K, Takeuchi Y, Higashino K, Ishiguro S, Tatsuta M. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 38(8):819-24, 2006.
85. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 59(2):288-95, 2004.

86. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, Jimeno M, Zabalza M, Ricart E, Aceituno M, Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sendino O, Cuatrecasas M, Llach J, Panés J. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 74(4):840-8, 2011.
87. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, Esaki M, Yao T, Iida M. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 66(5):957-65, 2007.
88. Viennot S, Deleporte A, Moussata D, Nancey S, Flourié B, Reimund JM. Colon cancer in inflammatory bowel disease: recente trends questions and answers. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33(3): S190-S201, 2009.
89. East JE, Kamm MA, Bassett P, Saunders BP. Magnification pan-chromoendoscopy remains the mainstay for colitis dysplasia detection and differentiation. *Gastroenterology* 133(1):366-7, 2007.
90. Ullman TA. Chromoendoscopy should be the standard method and more widely used for cancer surveillance colonoscopy in ulcerative colitis--con. *Inflamm Bowel Dis* 13(10):1273-4, 2007.
91. Harpaz N, Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: pathology, clinical implications, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 134(6):876-95, 2010.
92. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Arquivos Brasileiros de Gastroenterologia* v. 47, p. 313-325, 2010

93. Kudo, S. Endoscopic Diagnosis. In: Early colorectal cancer: detection of depressed types colorectal carcinoma; 17-48; Igaku-Shoin, Tokyo, 1996. Kudo S. Endoscopic mucosal resection on flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 25:455-61, 1993.
94. Thomas T, Nair P, Dronfield MW, Mayberry F: Management of low- and high-grade dysplasia in inflammatory bowel disease: the gastroenterologists' perspective and current practice in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17: 1317–1324 2005.
95. Vienne A, Simon T, Cosnes J, Baudry C, Bouhnik Y, Soulé JC, Chaussade S, Marteau P, Jian R, Delchier JC, Coffin B, Admane H, Carrat F, Drouet E, Beaugerie L. Low prevalence of colonoscopic surveillance of inflammatory bowel disease patients with longstanding extensive colitis: a clinical practice survey nested in the CESAME cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 34(2):188-95, 2011.
96. M D Rutter, B P Saunders, G Schofield, A Forbes, A B Price, I C Talbot. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 53: 256-60; 2004.
97. Goldstone R, Itzkowitz S, Harpaz N, Ullman T. Dysplasia is more common in the distal than proximal colon in ulcerative colitis surveillance. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul 7. doi: 10.1002/ibd.21809 [Epub ahead of print].
98. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chemoendoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 98(8):1827-33, 2003.
99. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Winther KV, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Scott Harmsen W, Langholz E, Binder V, Munkholm P, Sandborn WJ. Risk

factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 102(4):829-36, 2007.

100. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, Ullman TA, Rubin DT. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13(4):367-71, 2007.

101. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 126(2):451-9, 2004.

102. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* ;54(11):1573-8, 2005.

103. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012 61(2):235-40.

104. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 32(2):119-30, 2010.

105. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrotest Endosc* 60: 505-512, 2004.

106. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterol* 92: 181-185, 1987.

107. Matsumoto T, Nakamura S, Moriyama T, Hirahashi M, Iida M. Autofluorescence imaging colonoscopy for the detection of dysplastic lesions in ulcerative colitis: a pilot study. *Colorectal Dis* (10 Online):e291-7, 2010.
108. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 53: 256-60; 2004.
109. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 47(31):57-70, 2000.
110. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, Svrcek M, Beaugerie L, Cosnes J. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 105(11):2405-11, 2010.
111. Efthymiou M, Taylor AC, Kamm MA. Cancer surveillance strategies in ulcerative colitis: the need for modernization. *Inflamm Bowel Dis* 17(8):1800-13, 2011.
112. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, Lewis JD, Ullman TA, James T 3rd, McLeod R, Burgart LJ, Allen J, Brill JV. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 138(2):738-45, 2010.
113. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, Suzuki N, Guenther T, Palmer N, Bassett P, Ragunath K, Saunders BP. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 107(6):885-90, 2012.

114. Wada Y, Kudo SE, Misawa M, Ikehara N, Hamatani S. Vascular pattern classification of colorectal lesions with narrow band imaging magnifying endoscopy. Dig Endosc Suppl 1:106-11, 2011.

8. Anexo 1. Questionário Clínicoepidemiológico

1. Identificação:

Nome do Paciente:	
Identificação HC:	
Idade:	
Data de nascimento:	
Gênero:	
Raça:	
Profissão:	
Escolaridade:	
Telefone:	

2. Dados Clínicos

Geral:			
Doença:	1. DC	2. RCU	
Localização da DC:	1. Ileo-Colônica	2. Colônica	
Localização da RCU:	1. Pancolite	2. Colite Esquerda	
Comportamento da DC:	1. Estenosante	2. Inflamatório	3. Fistulizante
Idade no início dos sintomas:			
Tempo de doença:			
Sintomas:			
Diarreia:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Hematoquesia/Melena:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Obstipação:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Dor abdominal:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Distensão:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Massa abdominal:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Emagrecimento:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Febre:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (ext-int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (ext-int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (ext-int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro (ext-int):	1. Presente	2. Ausente	3. No passado

3. História da Doença:

Cirúrgica:		
Cirurgia:	1. Qual?	2. Quando?

Cirurgia:	1. Qual?		2. Quando?
Cirurgia:	1. Qual?		2. Quando?
Comorbidades:	1. Qual?	2. Qual?	3. Qual?
Comorbidades:	1. Qual?	2. Qual?	3. Qual?

4. Medicações:

Prednisona:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Budesonida:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Mesalazina VO:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Mesalazina VR:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Sulfassalazina:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Metronidazol:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Ciprofloxacino:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Azatioprina:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Infliximabe:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Adalimumabe:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado
Outro:	1. Presente	2. Ausente	3. No passado

5. Laboratório:

Exame:	Valor:	Exame:	Valor:	Exame:	Valor:	Exame:	Valor:
ALT		FAN		Outros:		Outros	
AST		Anti-Endom					
Albumin		Hb					
Ferritina		Leuco					
PCR		Bt					
VHS		Ne					
ASCA		INR					
pANCA		TTPA					

6. Endoscopias:

1. Colonoscopia prévia e anátomo- patológicos	Data:	
2. Colonoscopia prévia e anátomo- patológicos	Data:	
3. Colonoscopia	Data:	

prévia e anátomo- patológicos		
4. Colonoscopia prévia e anátomo- patológicos	Data:	

7. Tomografias:

1. TC prévia	Data:	
2. TC prévia	Data:	
3. TC prévia	Data:	

8. Colonoscopia atual:

NBI ()		Cromoscopia ()
Médico endoscopista:		
Data do exame:		
Condições do preparo:		
Descrição do exame:		
Figura:	Descrição endoscópica:	Laudo do AP:
Figura:	Descrição endoscópica:	Laudo do AP:

[illegible]

Figura:	Descrição endoscópica:	Laudos do AP:
Figura:	Descrição endoscópica:	Laudos do AP:
Descrição das biópsias randomizadas:		

8) Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

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 : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Comparação entre a colonoscopia com cromoscopia e o NBI para detecção de displasia e neoplasias colônicas em pacientes com doença inflamatória intestinal: estudo randomizado e controlado”.

PESQUISADOR: Flávio de Catsro Feitosa, Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião, Dr Cláudio L. Hashimoto.

CARGO/FUNÇÃO: mestrando/ orientadores INSCRIÇÃO CONSELHO
REGIONAL Nº : 131193 / 39270/ 77848

UNIDADE DO HCFMUSP: Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar o risco de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa) de desenvolver displasias intestinais e neoplasias intestinais (incluindo as neoplasias malignas- câncer). Já sabemos que essas doenças têm risco aumentado de desenvolver neoplasias intestinais, inclusive o câncer.

Outro objetivo do estudo é comparar uma técnica de coloração do intestino com um corante azul, indolor com uma outra técnica, na qual utiliza-se uma luz azul ao invés de uma luz branca para examinar o intestino. Também já se sabe que essa coloração com corante é melhor do que o exame sem o corante para detectar essas displasias/neoplasias em pessoas que possuem doenças inflamatórias intestinais. Não se sabe, entretanto, se a luz azul é melhor ou pior para examinar essas regiões do intestino.

Nesse estudo, você será colocado (através de sorteio) em um dos dois grupos: ou será realizada a coloração com o corante azul, ou examinaremos o seu intestino com a luz azul. Todos os pacientes serão examinados com a luz branca normal, que é o exame normalmente realizado e retiraremos pequenos pedaços do seu intestino (biópsias) de forma aleatória nas áreas de intestino normal. Além disso, também faremos biópsias das áreas suspeitas e também tiraremos figuragrafias dessas áreas para comparar com o resultado das biópsias. Essas figuras serão vistas, apenas, por médicos do serviço.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Seu médico solicitou um exame de colonoscopia. Nesse estudo, você será colocado (através de sorteio) em um dos dois grupos: ou será realizada a colonoscopia com coloração com o corante azul, ou examinaremos o seu intestino com a luz azul, durante a colonoscopia. Todos os pacientes serão examinados com a luz branca normal (durante a colonoscopia), que é o exame normalmente realizado e retiraremos pequenos pedaços do seu intestino (biópsias) de forma aleatória nas áreas de intestino normal. Além disso, também faremos biópsias das áreas suspeitas e também tiraremos figuragrafias dessas áreas para comparar com o resultado das biópsias. Essas figuras serão vistas, apenas, por médicos do serviço.

Não será colhido nenhum exame de sangue ou exames adicionais. Olharemos e anotaremos apenas os exames que seu médico já solicitou.

Também não solicitaremos exames de imagem, como tomografia, radiografias contrastadas, etc. Apenas anotaremos os resultados dos exames que você já fez.

Você irá responder a um questionário sobre dados pessoais, sobre seus sintomas do intestino, cirurgias anteriores e medicações que você usa, ou já usou. Esses dados serão vistos, apenas, por médicos do serviço.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Realizaremos apenas a colonoscopia e as biopsias das áreas descritas acima.

A colonoscopia é um exame realizado com um aparelho de endoscopia que tem uma câmera e uma luz branca na ponta. Ele é introduzido suavemente através do ânus, examinando todo o intestino grosso e uma pequena parte do intestino fino. Geralmente, fazemos medicações na veia para diminuir o desconforto, caso você apresente algum. O exame também pode ser realizado sem medicação alguma, caso você deseje.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Colonoscopia: alergias a medicação; quadros de irritação e inflamação no local da aplicação da medicação; diminuição da oxigenação durante o exame a qual é facilmente corrigida com a administração de oxigênio; desconforto e cólicas abdominais ao passar o aparelho pelo ânus e pelos ângulos do intestino; possibilidade remota de pequeno sangramento nos locais das biopsias que podem ser controlados durante o exame; náuseas, vômitos cólica abdominal e sonolência ao final do exame. Existem, ainda, riscos inerentes ao procedimento colonoscópico cujos mais comuns são o sangramento e a perfuração (risco em torno de 0,5% e 0,05%, respectivamente). Caso seja necessária a realização de procedimentos terapêuticos, como a retirada de pólipos, estes riscos elevam-se para 1-2,5% e 0,3-2%, respectivamente. As técnicas usadas neste protocolo não aumentam estes riscos, quando comparado à colonoscopia convencional.

5 – Benefícios para o participante:

Caso comprovarmos que o uso da luz azul na colonoscopia é igual ou superior ao uso da cromoscopia (coloração com corante do intestino) na detecção das lesões cancerígenas ou pré-cancerígenas, você poderá realizar esse exame nas próximas vezes em que seu médico solicitar esse exame. O exame com a luz azul é mais rápido e fácil de realizar que o exame com coloração com corante, resultando em menos cólica e menos biopsias e medicações durante o exame.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Não Há.

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal

investigador é o Dr. Flávio Feitosa que poderá ser encontrada no ambulatório da gastroenterologia clínica (ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal localizado no 5º andar do prédio dos ambulatórios, às quintas-feiras das 07-13hs. Telefone(s) 3061-7279.

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: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

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 ” Comparação entre a colonoscopia com cromoscopia e o NBI para detecção de displasia e neoplasias colônicas em pacientes com doença inflamatória intestinal: estudo randomizado e controlado”

Eu discuti com o Dr. Flávio Feitosa 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.

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.

(Somente para o responsável do projeto)

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 responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____