

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE**

CAROLINE LEONARDI

**O AUXÍLIO DA CROMOSCOPIA COM ÍNDIGO CARMIM NA
COLONOSCOPIA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES SERRILHADAS
DO CÓLON DIREITO**

CAMPO GRANDE 2020

CAROLINE LEONARDI

**O AUXÍLIO DA CROMOSCOPIA COM ÍNDIGO CARMIM NA
COLONOSCOPIA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES SERRILHADAS
DO CÓLON DIREITO**

Dissertação de Mestrado apresentada
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Saúde e Desenvolvimento na
Região Centro-Oeste, pela Universidade
Federal de Mato Grosso do Sul, sob
orientação do Prof. Dr. Ricardo Dutra
Aydos.

CAMPO GRANDE 2020

Ao meu esposo Rafael Nascimento, a minha filha Rafaela Leonardi Nascimento, pelo incentivo, carinho e auxílios constantes na fase de realização do trabalho.

Aos meus pais Nelma Josino Leonardi e Jair Antonio Leonardi e minha irmã Emeline Josino Leonardi por sempre me incentivarem e não medirem esforços na minha educação e formação médica.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos, pela confiança, orientação, oportunidade e apoio para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos patologistas Luciana Nakao Odashiro e Gustavo Falcão que ofereceram todo o apoio para a conclusão do mesmo.

Aos colegas do Setor de Endoscopia do Hospital Regional do Mato Grosso do Sul pelo companheirismo e compreensão.

Ao Prof. Dr. Gustavo Cristofolletti e Creusa Dalbo, pela cuidadosa e minuciosa análise estatística e valiosas palavras de apoio.

Aos funcionários e colegas da Endoscopia do Hospital Regional do Mato Grosso do Sul pela dedicação e auxílio direto na realização dos casos e incentivo constante.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição de frequências dos 142 pacientes segundo o motivo da realização do exame.....	30
Tabela 2: Distribuição de frequências dos 142 pacientes segundo o número de lesões pré e pós Cromoscopia.....	31
Tabela 3: Distribuição de frequências das 92 lesões segundo a classificação pela endoscopia e o tamanho no pré e pós Cromoscopia.....	32
Tabela 4: Distribuição de frequências das 92 lesões segundo o estudo histopatológico no pré e pós Cromoscopia.	32
Tabela 5: Desempenho da cromoscopia na identificação de lesões neoplásicas na amostra estudada.	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição de frequências dos 142 pacientes, segundo o hábito de fumar.....	30
Gráfico 2: Fluxograma dos resultados dos 142 exames realizados	31
Gráfico 3: Número de lesões no pré e pós Cromoscopia	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática e interação entre as diferentes vias de carcinogênese colorretal.....	14
Figura 2: Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma.	15
Figura 3: Alterações morfológicas e moleculares na via de instabilidade microssatélite da carcinogênese do cólon.....	17
Figura 4: Classificação de Paris.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

APC - proteína

ASS - adenoma séssil serrilhado

AST - adenoma serrilhado tradicionai

CCR - câncer colorretal

CIMP - genes supressores de tumor

CPG - via do fenótipo metilador

CIN - instabilidade cromossômica

CpG - citosina – Fosfato – Guanina

FIT - teste imunohistoquímico fecal

HNPCC - câncer hereditário não polipóide

INCA - Instituto Nacional do Câncer

KRAS - oncogenes

LOH - heterozigoze

MMR - genes de reparo

MSI - Instabilidade de Microssatélites

PH - pólipos hiperplásicos

PHCC - células caliciformes

PHMV - subtipos microvesicular

PHPM - pobre em mucina

SOBED - Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva

RESUMO

A colonoscopia além possibilitar um diagnóstico e tratamento precoce do câncer colorretal, o que aumenta a chance de cura, permite a retirada de lesões precursoras chamadas pólipos. A retirada dos pólipos adenomatosos por via endoscópica reduz em até 90% a incidência de CCR. Porém, o método pode apresentar falha de até 25% na detecção dessas lesões. A coloração do cólon com corantes, chamada cromoscopia, para realce do relevo da mucosa, além de possibilitar a identificação do aspecto granular da mucosa desprendem-se fortes evidências que aumenta a detecção de lesões menores, planas e deprimidas, dificilmente vistas ao exame convencional. Portanto, a existência de métodos que visualizem e permitem a retirada das mesmas valoriza os programas de rastreamento e são foco desse estudo. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é estudar o auxílio da cromoscopia com índigo carmim na colonoscopia nos diagnósticos de lesões serrilhadas do cólon direito. A pesquisa trata de uma análise descritiva de dados, que buscou levantar dados sobre como a colonoscopia com cromoscopia índigo carmim pode auxiliar na detecção de lesões no cólon direito. Portanto, trata-se de uma abordagem quantitativa. Delimitou-se a pesquisa na busca por lesões precursoras no cólon direito de pacientes submetidos a colonoscopia com dois momentos, antes e depois do uso da cromoscopia com índigo carmim no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). A pesquisa constituiu-se em quatro fases. Na primeira fase levantou-se o problema através da análise situacional da colonoscopia no HRMS. Na segunda fase elaborou-se a fundamentação teórica da pesquisa. Na terceira fase realizou-se uma análise descritiva de dados. : Após a coleta dos dados, estes foram sistematizados e ordenados através de gráficos e tabelas de modo que se possa retratar os objetivos propostos. Observamos que há diferença significativa com auxílio do índigo carmim no achado de lesões no cólon direito pela endoscopia entre os momentos pré e pós cromoscopia (teste qui-quadrado, $p < 0,001$). Porém, não foi observado diferença significativa nos achados de lesões serrilhadas entre os momentos pré e pós cromoscopia (teste qui-quadrado, $p = 0,591$). Observamos maior % de lesões planas no pós cromoscopia do que no pré cromoscopia com $p < 0,001$. Apesar de um maior número de lesões classificadas como diminutas serem encontradas no momento pós cromoscopia, não observamos diferença sig. do tamanho das lesões quando comparemos os dois momentos (teste exato de Fisher, $p = 0,057$). Foi possível concluir que a cromoscopia com índigo carmim durante a colonoscopia convencional aumenta de forma significativa a visibilização e consequente ressecção de lesões no cólon direito. Não sendo um método confiável no diagnóstico diferencial *in loco* do tipo histológico das lesões.

.

Palavras chave: Cromoscopia; Câncer, Colorretal, Colonoscopia.

ABSTRACT

In addition to colorectal cancer (RCC) screening to enable early diagnosis and treatment, which increases the chance of a cure, RCC starts with precursor lesions called polyps (benign lesions that can develop on the intestinal wall) and that can be removed before that can undergo malignant transformation. Endoscopic removal of adenomatous polyps reduces the incidence of CRC by up to 90%. Colon staining with dyes, called chromoscopy, to enhance the relief of the mucosa, in addition to enabling the identification of the granular aspect of the mucosa, detecting and characterizing flat and depressed lesions. There is strong evidence that chromoscopy increases the detection of neoplastic lesions. Therefore, the existence of methods that visualize and allow the removal of the same values the tracking programs and are the focus of this study. Given the above, the objective of this work is to study the aid of chromoscopy with indigo carmine in colonoscopy in the diagnosis of serrated lesions of the right colon. The research deals with a descriptive analysis of data, which sought to gather data on how colonoscopy with indigo carmine chromoscopy can assist in the detection of lesions in the right colon. Therefore, it is a quantitative approach. The research was delimited in the search for the presence of serrated lesions in the right colon of patients submitted to colonoscopy with two moments, before and after the use of chromoscopy with indigo carmine at the Regional Hospital of Mato Grosso do Sul (HRMS). The research consisted of four phases. In the first phase, the problem was raised through situational analysis of colonoscopy in HRMS. In the second phase, the theoretical basis of the research was elaborated. In the third phase, a descriptive data analysis was performed. : After collecting the data, these were systematized and ordered through graphs and tables so that the proposed objectives can be portrayed. We observed that there is a significant difference in the endoscopy classifications between the pre and post chromoscopy moments (chi-square test, $p < 0.001$). We observed a higher% of non-polypoid cases in the post-chromoscopy than in the pre-chromoscopy. We note that there is no sig difference. the size of the lesions in the pre and post chromoscopy (Fisher's exact test, $p = 0.057$). Therefore, we did not observe a significant difference in relation to the histopathological classifications between the pre and post chromoscopy moments (chi-square test, $p = 0.591$). It was concluded that chromoscopy with indigo carmine during conventional colonoscopy significantly increases visualization and consequent resection of lesions in the right colon. Not being a reliable method in the differential diagnosis in locus of the histological type of the lesions.

Keywords: Chromoscopy; Cancer, Colorectal, Colonoscopy.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1 REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1 CARCINOGENESE.....	13
1.1.1 CIN – Via Supressora ou Instabilidade Cromossômica.....	14
1.1.2 MSI – Instabilidade de Microssatélites.....	14
1.1.3 CIMP – Fenótipo Metilador das Ilhas CPGs	16
1.2 LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER COLORRETAL.....	17
1.3 MÉTODOS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL.....	21
2 METODOLOGIA.....	24
3 RESULTADOS	28
4 DISCUSSÃO	33
5 CONCLUSÃO.....	37
6 REFERÊNCIAS	38

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) ou câncer de cólon e reto é uma das maiores causas de morte no mundo. No Brasil, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma, é a quarta neoplasia maligna mais frequente, ocupando o terceiro lugar na região Centro-Oeste. Sendo a segunda causa em mulheres e a terceira em homens. Estima-se que para cada ano do biênio 2018/2019, sejam diagnosticados 36.360 mil novos casos (17.380 em homens e 18.980 em mulheres) (INCA 2019). Os sintomas mais comuns são alteração do hábito intestinal e emagrecimento seguido de dor abdominal, hematoquezia e anemia (DRUMOND et al., 2003).

A maior incidência se dá na faixa etária entre 50 e 70 anos com probabilidade de aumento de risco a partir dos 40 anos (KUDO et al., 1996). Uma pessoa ao longo de sua vida tem um risco de 5% de desenvolver CCR, essa porcentagem aumenta com a idade e mais de 90% dos casos ocorrem em pessoas com idade superior a 50 anos de idade. Assim, a recomendação é que seja feito rastreamento em todas as pessoas acima dos 50 anos de idade, mesmo que ela não possua fatores de risco associados a doença. (HEEFRON, 2011). O começo dos sintomas até o diagnóstico ocorre em um tempo médio de 2,3 meses a 10 meses (MARBLE et al., 2002).

Os fatores de risco são genéticos e/ou adquiridos. A idade avançada, sedenterismo, obesidade (Índice de Massa Corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$), dieta pobre em fibras e rica em carne vermelha, tabagismo, alcoolismo, histórico pessoal de pólipos colônicos, CCR e doença inflamatória intestinal, e histórico familiar de CCR, síndromes hereditárias (Lynch, Polipomatose Adenomatosa Familiar, Gardner, Turcot, Peutz Jeghers) têm maior predisposição a desenvolver CCR quando comparado a pessoas não expostas a esses fatores. Vale lembrar que 75% dos novos casos de CCR aparecem em pessoas sem fator de risco predisponente conhecido (SOETIKNO et al., 2003).

Além de seu rastreamento possibilitar um diagnóstico e tratamento precoce, o que aumenta a chance de cura, o CCR se inicia com lesões precursoras chamadas pólipos (lesões benignas que podem se desenvolver na parede do intestino) e que podem ser retirados antes que possam sofrer transformação maligna. A retirada dos pólipos adenomatosos por via endoscópica reduz em até 90% a incidência de CCR (LAMBERT; CURADO, 2008; RIJN et

al., 2006).

Depois dos trabalhos japoneses lentamente aceitos no mundo ocidental, lesões consideradas planas e deprimidas também passaram a ser valorizadas. Tais lesões podem representar mais de 40% das neoplasias avançadas. Essas lesões, mais difíceis de serem visualizadas, assumem importância pelo fato de haver maior probabilidade de degeneração maligna, quando comparada às lesões polipóides, independente do tamanho (LAMBERT; CURADO, 2008).

A coloração do cólon com corantes, chamada cromoscopia, para realce do relevo da mucosa, remonta a década de 70. Além de possibilitar a identificação do aspecto granular da mucosa na detecção e caracterização de lesões planas e deprimidas. Despreendem-se fortes evidências de que a cromoscopia aumenta a detecção de lesões neoplásicas. Portanto, a existência de métodos que visualizem e permitam a retirada das mesmas valoriza os programas de rastreamento e são foco desse estudo.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 CARCINOGENESE

O uso de técnicas de biologia molecular permitiu um conhecimento mais amplo do processo de carcinogênese colorretal. Essas pesquisas que já somam mais de trinta anos e que são de extrema importância para o entendimento da doença apresentam alguns conceitos que desafiam o entendimento (PINHO, 2008).

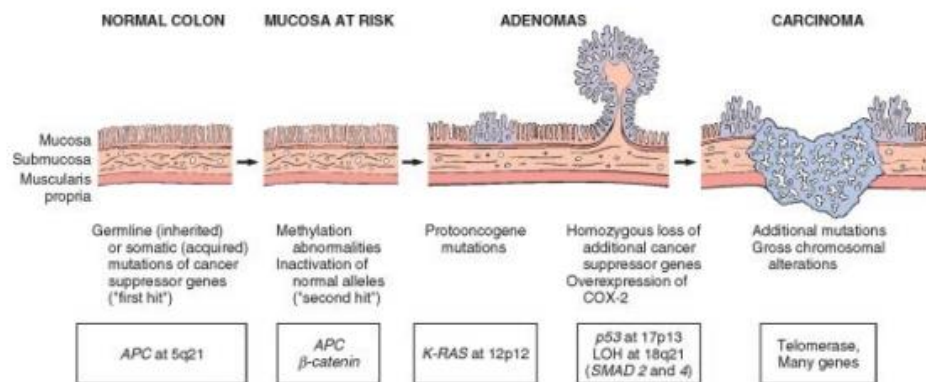
Fearon et al. (1990), a partir de trabalho original em 1990, mostrou que o aparecimento de uma célula tumoral é consequência de acúmulo de mutações em seu DNA que tem a capacidade de alterá-la morfológicamente e funcionalmente, permitindo um ganho proliferativo que em seguida leva ao aparecimento de uma população de células com características similares. A ocorrência primária desse processo foi a descoberta da presença de uma mutação no gene que codifica a proteína APC, conhecida dessa maneira pois é a marca genotípica mais importante da polipose adenomatosa familiar. Em pesquisas posteriores foi descoberto que essa mutação ocorre como evento primário em aproximadamente 70% dos casos de câncer colorretal esporádico (POWELL et al., 1992).

No ano de 2016, Boman et al. (2016) estudaram a carcinogênese colorretal a partir dos conceitos atuais de existência de células troncos tumorais, e fizeram o uso de um modelo matemático para comprovar que o desenvolvimento de um tumor não poderia acontecer somente por conta de mudanças que envolvam ritmo proliferativo, apoptose ou diferenciação celular. Conforme a teoria deles, a condição mais importante do processo de carcinogênese seria a ocorrência de uma superpopulação de células tronco provenientes da falta de ação inibidora da proteína APC.

Portanto, a carcinogênese pode ser entendida como um desequilíbrio entre o desenvolvimento de mutações e os mecanismos de controle do ciclo celular. As vias mais estabelecidas para o câncer colorretal são: a via supressora ou instabilidade cromossômica (CIN), a via de instabilidade de microssatélites (MSI) e a via do fenótipo metilador da ilhas CPG (CIMP). A figura 1 demonstra de forma esquemática a sobreposição das vias de carcinogênese colorretal.

Microsatélites (MSI). Descrita inicialmente em 1993, envolve o acúmulo de erros durante a replicação do DNA devido a presença de mutações herdadas ou adquiridas em genes responsáveis pelo seu reparo (MMR). Estes erros se acumulam predominantemente em fragmentos de DNA com padrão de repetições de 1 a 5 nucleotídeos denominados Microsatélites. Os cinco genes que têm particular interesse por sua relação com o câncer hereditário não polipóide (HNPCC/Síndrome de Lynch) e suas respectivas frequências de mutação são: MLH1 (49%), MSH2 (38%), MSH6 (9%), PSM2 (2%) e PMS1 (0,3%). Os tumores colorretais podem ser divididos em MSI alto se dois ou mais genes MMR estiverem mutados, MSI baixo se apenas uma mutação for encontrada ou MSS (estáveis). MSI é encontrado na Síndrome de Lynch (MSI alto) e em aproximadamente 15% dos CCR esporádicos (LOSSO et al., 2012).

Figura 2: Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma.



Fonte: (KUMAR et al., 2010)

Postula-se que a perda de uma das cópias normais do gene supressor de tumor APC ocorra precocemente. Indivíduos podem nascer com um alelo mutante, o que os torna extremamente susceptíveis a desenvolver câncer de cólon, ou a inativação do APC pode ocorrer mais tardiamente na vida. Este é o primeiro “golpe ou etapa” segundo a hipótese de Knudson. Em seguida, ocorre a perda de uma cópia intacta do APC (segundo golpe ou etapa). Outras mutações incluem as no KRAS, perdas no 18q21 envolvendo SMAD2 e SMAD4, e inativação do gene supressor de tumor p53, levando à emergência do carcinoma, no qual mutações adicionais ocorrem. Embora pareça haver uma sequência temporal de mudanças, o acúmulo de mutações é mais importante do que sua ocorrência em uma ordem específica (KUMAR et al., 2010).

Pelo menos dois mecanismos resultam num defeito das proteínas de reparo (MMR). Uma mutação germinativa de um gene MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) resultando no funcionamento inadequado da proteína de reparo como acontece no HNPCC/Síndrome de Lynch ou um silenciamento do gene MMR por hipermetilação, usualmente MLH1, mais frequentemente observado no câncer esporádico (evento epigenético) (LOSSO et al., 2012).

A lesão precursora da via MSI também é o adenoma. A velocidade de transformação para o câncer invasivo é mais rápida quando comparada à via CIN. Pode ser estimada em aproximadamente 5 anos. Os tumores esporádicos relacionados à Instabilidade de Microssatélites são mais frequentemente encontrados em mulheres, localizados no cólon proximal, com padrão mucinoso pouco diferenciado e acentuada infiltração linfocítica. Apesar da resistência ao 5-FU, os tumores MSI altos têm melhor prognóstico, menor probabilidade de metástases à distância e maior sobrevida quando comparados aos tumores MSI estáveis (IJSPEER et al., 2015).

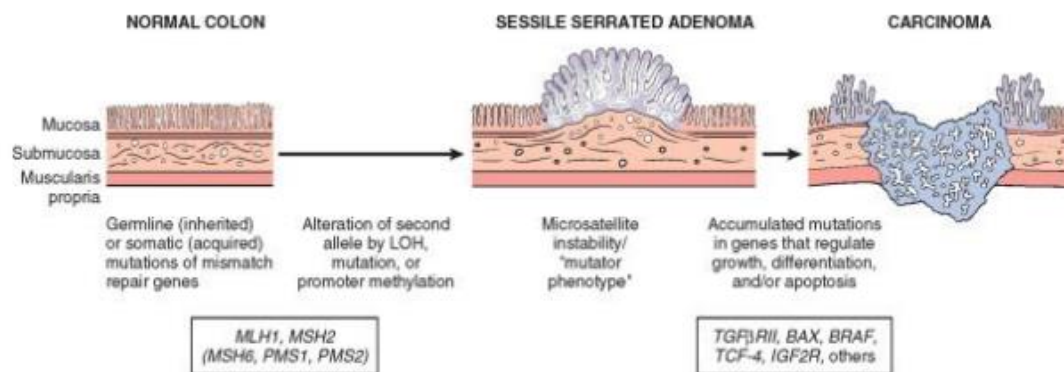
1.1.3 CIMP – Fenótipo Metilador das Ilhas CPGs

Historicamente os pólipos do cólon eram classificados em adenomas neoplásicos e pólipos hiperplásicos não neoplásicos. Em 1990, Longacre e Fenoglio-Preiser descreveram o primeiro caso de adenoma serrátil. Em 1996, Torlakovic e Snover publicaram uma série de casos de polipose hiperplásica sugerindo que os até então benignos pólipos hiperplásicos poderiam ter degeneração maligna. Outros estudos vieram até que na edição de 2010 a OMS publicou a nova classificação das lesões serrilhadas que foram divididas em pólipos hiperplásicos (PH, 75%), com seus subtipos microvesicular (PHMV), pobre em mucina (PHPM) e células caliciformes (PHCC), pólipo ou adenoma sessil serrilhado (ASS, 15-25%) com ou sem displasia e pólipo ou adenoma serrilhado tradicional (AST, 1%) com ou sem displasia (POSWAR et al., 2010).

A chamada via alternativa de carcinogênese colorretal ou via serrilhada, responsável por aproximadamente 20 a 30% dos casos de CCR, foi descrita há pouco mais de 15 anos e é caracterizada pela hipermetilação das chamadas ilhas CpG (regiões do genoma ricas em CpG ou Citosina – Fosfato – Guanina) nas regiões promotoras de genes supressores de tumor (CIMP) com consequente silenciamento dos genes envolvidos e mutação do oncogene BRAF. CIMP pode ser expresso em alto, baixo ou ausente. O fenótipo de CIMP alto pode ser encontrado em até 25% dos PH, 65% dos ASS e menos de 1% dos adenomas.

Assim, a via serrilhada é também conhecida como via CIMP. O tempo de progressão das lesões serrilhadas para o cancer invasivo é controverso e parece ser de aproximadamente 15 anos, podendo se tornar significativamente mais rápido quando a lesão exibe displasia e fenômenos de metilação. As lesões serrilhadas possuem uma íntima relação com o câncer de intervalo. Os tumores desta via se encontram mais frequentemente no cólon proximal e em geral apresentam um prognóstico ruim com exceção dos MSI altos. As características moleculares dos pólipos e do CCR e as outras variações moleculares da via serrilhada são descritas respectivamente na figura 3, abaixo (POSWAR et al., 2010).

Figura 3: Alterações morfológicas e moleculares na via de instabilidade microsatélite da carcinogênese do cólon



Defeitos nos genes de emparelhamento resultam em instabilidades microsatélites e permitem o acúmulo de mutações em numerosos genes. Se essas mutações afetam os genes envolvidos na sobrevivência e proliferação celular, o câncer pode se desenvolver.

1.2 LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER COLORRETAL

Toda elevação encontrada na superfície da mucosa intestinal, normalmente é chamada de pólipo (WILLIAMS; TALBOT, 1999). Em aspecto macroscópico o aspecto pode mudar bastante, que variam de tamanho milimétricos até lesões muito grandes de 20mm ou mais; a cor varia de rósea pálida até avermelhada; podem ser sésseis, subpediculados ou pediculados; únicos ou múltiplos e a mucosa que cobre esses pólipos pode ser lisa ou irregular. Porém, apenas essas características não fornece previsões seguras sobre a histologia, o que se recomenda, geralmente é um estudo histológico (BOND, 1993).

Podemos classificar os pólipos essencialmente quanto às suas dimensões, morfologia ou histologia e seu potencial maligno. A sua classificação é relevante porque determinadas características permitem-nos prever quais os pólipos com maior potencial para progredir para carcinoma. Quanto à dimensão podem ser caracterizados: pólipos diminutos ou micropólipos se inferiores a 5 mm, pequenos com dimensões entre 6-9 mm e grandes quando superiores a 10 mm. Os pólipos diminutos correspondem a aproximadamente 80% de todos os pólipos encontrados. O seu tamanho aumentado pode ser considerado fator preditor para risco de câncer. (HASSAN et al, 2013).

Morfologicamente os pólipos são classicamente classificados como pediculados, sésseis e planos. De modo a padronizar a informação quanto à caracterização dos pólipos recorre-se a Classificação de Paris (Figura 4). As lesões planas e deprimidas, habitualmente adenomas, apresentam alta incidência de carcinoma. (MACRAE, 2017).

Figura 4: Classificação de Paris (modificada)

Aparência Endoscópica	Classificação de Paris		Descrição
Lesões polipóides	Ip		Pediculada
	Ips		Semipediculada
	Is		Séssil, maior que a altura da pinça fechada (2.5mm)
	Ila		Ligeiramente elevada, menor que a altura da pinça fechada (2.5mm)
	Ilb		Completamente plana, sem protusão na superfície da mucosa
Lesões não polipóides	Ilc		Ligeiramente deprimida, com profundidade < 1.2 mm abaixo da mucosa
	III		Escavada/Ulcerada, com > 1.2 mm abaixo da mucosa

Fonte: (GAGO et al., 2014)

Finalmente, quanto à histologia, os pólipos podem ser classificados como:

Pólipos adenomatosos

São os mais frequentes entre os pólipos neoplásicos e correspondem a cerca de 2/3 de todos os pólipos do cólon. Os factores de risco associados ao seu aparecimento incluem: idade avançada, sedentarismo, sexo masculino e aumento do IMC/gordura abdominal. No entanto, apenas 5% dos adenomas evolui para carcinoma por um processo que decorre de 7 a 10 anos, sendo o risco de progressão maior para os adenomas avançados. podem ser classificados em 3 subtipos, com base na arquitetura epitelial. Os adenomas tubulares: representam cerca de 80% de todos os adenomas e são caracterizados pela presença de glândulas tubulares em pelo menos 75% da sua arquitetura. Os adenomas vilosos: correspondem a 5 a 15% de todos os adenomas e apresentam glândulas com projeções vilosas em pelo menos 75% da sua arquitetura. Os adenomas túbulo-vilosos: correspondem a 5 a 15% dos adenomas e apresentam histologia mista com menos de 75% dos dois tipos de arquiteturas. (FELDMAN et al, 2010).

Os pólipos adenomatosos surgem como resultado da displasia proliferativa epitelial que, pode variar entre displasia de baixo grau, mais frequente (70-90%), e displasia de alto grau (10-30%). A displasia de baixo grau caracteriza-se por criptas ramificadas, revestidas por células com núcleos finos e alongados, resultando num aumento do rácio núcleo:citoplasma e perda de células caliciformes. A displasia de alto grau caracteriza-se por uma arquitetura complexa, onde existe agrupamento e irregularidade glandular, assim como um padrão cribriforme e por atipia citológica, com perda da polaridade nuclear, núcleos alargados com nucléolos, mitoses atípicas e apoptoses proeminentes. A displasia de alto grau tem maior risco de evolução para carcinoma e associa-se mais frequentemente ao subtipo de adenoma com arquitetura vilosa, no entanto, todos os graus de displasia podem ser encontrados em qualquer subtipo de adenoma (incluindo dimensão e morfologia), sendo difícil de determinar ao exame macroscópico. No sentido de desenvolver marcadores de risco de progressão para CCR, criou-se o conceito de adenoma avançado. Inclui lesões com dimensões ≥ 10 mm, e/ou arquitetura histológica vilosa e/ou presença de displasia de alto grau. Representam lesões com maior risco de evolução para CCR - cerca de 2,5% aos 5 anos e 10% aos 10 anos. 60% a 80% dos casos de CCR desenvolvem-se através da via da instabilidade cromossómica, caracterizada pela acumulação de alterações moleculares durante o processo de transformação maligna: focos de criptas aberrantes para adenomas com displasia — adenocarcinoma (TORRES NETO; ARCIERI; TEIXEIRA, 2010).

A alteração molecular mais precoce consiste na mutação somática do gene APC à qual se sucedem mutações nos genes KRAS e P53, entre outros. (BOGAERT, 2014).

Pólipos serrilhadas

Representam um grupo heterogêneo com potencial maligno variável, sendo a arquitetura serrilhada ou configuração das criptas em “*dentes de serra*”, o elemento comum a todas as lesões. De acordo com dados da Organização mundial de saúde, publicados em 2010 eles são classificados em três subtipos principais: adenoma serrilhado sésil (ASS), os adenoma serrilhado tradicionais (AST) e os pólipos hiperplásicos (PH) (TAFNER, 2010).

Os PH são lesões não neoplásicas, correspondem a 80 a 90% das lesões serrilhadas, e encontram-se em mais de 50% das pessoas com idade superior a 60 anos. Localizam-se preferencialmente na sigmoide e no recto e macroscopicamente são lesões sésseis, esbranquiçadas, com um diâmetro geralmente inferior a 5 mm. A maioria dos PH não apresenta potencial de malignidade, no entanto, existe alguma evidência de que possam ser precursores de ASS, particularmente os de grandes dimensões ou quando localizados no cólon proximal. Desta forma existe um risco de malignização que não pode ser completamente ignorado (GAGO et al., 2010).

Os ASS são mais frequentes no cólon proximal, correspondem a 18 a 22% das lesões serrilhadas do cólon e representam entre 3% a 9% de todos os pólipos do cólon. Macroscopicamente têm geralmente mais de 5 mm, são habitualmente sésseis ou planos, macios e amarelados. Como os padrões de proliferação e diferenciação celular incluem expressão de muco, frequentemente estes pólipos estão cobertos por muco, dificultando a sua detecção. Os ASS não possuem displasia no estadio inicial de desenvolvimento, mas podem adquirir essa característica ao longo da progressão neoplásica, tratando-se, porém, de displasia citológica (diferente, portanto, dos adenomas convencionais) e associando-se, apenas esses, a um aumento do risco de adenocarcinoma serrilhado (GAGO et al., 2017).

Os AST podem ser encontrados em todo o cólon, mas predominam no cólon distal. Correspondem a 0,6 a 1,3% das lesões serrilhadas. Possuem habitualmente uma forma pediculada e dimensões superiores a 10 mm (sendo mais fáceis de detectar). Apresentam aspecto macroscópico cerebriforme. Microscopicamente (tal como os adenomas convencionais), os AST têm sempre displasia. Tanto os ASS com displasia citológica como

os AST têm potencial de malignidade e estão associadas ao desenvolvimento de lesões metacrônicas subsequentes. Os ASS, devido à presença de muco que os recobre, assim como a sua natureza sésil e bordos difíceis de distinguir, exigem especial atenção relativamente à sua ressecção completa. Estas lesões, efectivamente, devido à maior dificuldade em serem detectadas, ressecção incompleta ou ainda à mais rápida progressão para câncer, contribuem para uma menor eficácia do rastreio do CCR, relacionada com os carcinomas de intervalo (REX et al., 2012; SINGH et al., 2016).

As lesões serrilhadas apresentam características que as distinguem dos adenomas convencionais, e que as relacionam com o adenocarcinoma serrilhado, que contribui para cerca de 30% dos casos de adenocarcinoma. No plano molecular, as principais alterações que caracterizam a via serrilhada de carcinogénese colorretal é a instabilidade de microssatélites (MSI), que pode ser alta ou de baixa instabilidade (MSI-H ou MSI-L), com fenótipo *CpG Island methylator* (CIMP) e mutação BRAF. Existe uma via alternativa que se origina na mutação KRAS sem associação com o CIMP, BRAF ou MSI e que está associada aos adenomas serrilhados tradicionais. Tem sido referido que a sequência adenoma-carcinoma que caracteriza a via serrilhada seja mais rápida do que a via clássica. (SHREINER et al, 2010)

1.3 MÉTODOS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

O rastreamento do CCR geralmente é feito por três tipos de exames, os quais são, de fezes, radiológico e endoscópico. Dependendo do caso, utiliza-se dos três métodos diagnósticos em conjunto (LIEBERMAN et al., 2008).

Garborg et al. (2013), publicaram com atualizações sobre os métodos mais importantes para o rastreamento do CCR, e os citados como principais foram os de sangue oculto nas fezes (SOF) que atualmente é o que mais se utiliza no mundo todo (DUFFY et al., 2011), e além disso é o único que a União Europeia recomenda (SEGNAN et al., 2010); e a colonoscopia que verifica a mucosa colônica inteira e dá a opção de realização de biópsias e/ou retirada de lesões na mucosa em apenas uma sessão, por esses motivos, é o exame diagnóstico mais utilizado nos Estados Unidos (U.S. *Preventive Services Task Force*, 2008; DAVILA et al., 2006) e no Brasil (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED, 2008). Existem exames que causam menos riscos ao paciente que a colonoscopia que podem ser utilizados, os quais sejam, a retossigmoidoscopia, o teste imunoquímico fecal (FIT), o

enema baritado e a colonoscopia virtual, contudo, eles possuem determinadas limitações específicas. Há exames atualmente que carecem mais pesquisas, como exemplo os marcadores moleculares por pesquisa do DNA fecal, que mostram resultados favoráveis nos ensaios clínicos (IMPERIALE, 2012), além disso, existem exames radiológicos como colonorressonância, colonografia por tomografia computadorizada e a cápsula endoscópica para cólon, que são caros e não são utilizados pois não estão dentro das condições financeiras da população como um todo (DHRUVA et al., 2009; ZIJTA et al., 2010).

Entres esses dois exames principais, a colonoscopia diante do SOF, pois possibilita a detecção precoce do CCR e dá possibilidade de remoção dos precursores do câncer colônico, assim é possível que pare a sequência patogênica de adenoma para adenocarcinoma (WINAWER et al., 1993). Dessa forma, entende-se que a colonoscopia previne o CCR, pois remove as lesões antes de que elas se tornem malignas (WINAWER et al., 1993).

A colonoscopia foi recomendada por Winawer et al. (1993) como exame para rastreamento do CCR, e de lá para cá ele vem sendo passado por inúmeros testes e pesquisas, esses estudos possibilitaram que fossem elaborados critérios de qualidade para avaliação do exame. Os critérios mais importantes são o preparo colônico, o alcance ou não do ceco, o tempo de retirada do aparelho, a taxa de detecção de pólipos e de adenomas pelo examinador e a presença ou ausência de complicações do exame e/ou da sedação utilizada no paciente para a realização do exame (REX et al., 2002).

Cada critério citado acima contém metas que devem ser atingidas (REX et al., 2002; REX et al., 2006). O preparo colônico deve estar bom ou ótimo em 100% dos casos, ou seja, precisa ter somente pouco resíduo líquido, assim considera-se uma colonoscopia de qualidade boa. Em relação ao critério do alcance do ceco, considera-se bom quando o ceco é alcançado em 90% dos exames, e preconiza-se o registro de imagem da intubação do ceco. O tempo de retirada do aparelho deve estar entre 6 e 10 minutos (REX et al., 2002; ELIA et al., 2012) e a descoberta de adenomas em pacientes de primeira vez, necessita ser superior a 25% em homens com idade superior a 50 anos e superior a 15% em mulheres da mesma faixa etária. As metas relacionadas as complicações são que a incidência de leves reações à sedação devem ser menor que 1%; incidência de graves reações à sedação, como necessidade de ventilação por máscara e intubação orotraqueal deve ser menor que 1 a cada 300; incidência de perfuração precisa ser menor que 0,1%; e incidência de sangramento pós-polipectomia

deve ser menor que 1%. Essas metas garantem ao paciente que o exame de colonoscopia seja seguro, de qualidade e que os resultados sejam precisos e seguros (LIEBERMAN et al., 2009).

Outro fato, é possibilidade de realizar exame histopatológico através de biópsias e/ou exéreses de lesões sendo outra vantagem desse método diagnóstico (Lieberman et al., 2000). Apesar de todas essas qualidades a colonoscopia não é isenta de falhas na detecção de lesões. E, concordando com os trabalhos do Canadá e da Alemanha, estudos populacionais sugerem que de 2% a 6% dos exames de colonoscopia falham na detecção do CCR (BRENER et al., 2010). Essa falha chega a 25% quando avaliamos pequenas lesões precursoras de CCR (HIXON, 1990; REX, 1997; HERESBACH, 2008). Esses números podem ser mais expressivos, quando analisadas as características morfológicas e tamanho das lesões. As lesões não polipóides (planas, plano-elevadas e deprimidas) e menores que 5 mm são dificilmente visualizadas na colonoscopia convencional.

O avanço nas tecnologias de videoendoscopia, de informática e dos recursos de auxílio como a cromoscopia digital, além da magnificação de imagem possibilitaram enorme auxílio para uma melhor aplicação dos métodos, ajudando assim, uma quantidade bem maior de pacientes beneficiados com lesões detectadas (NAHAS et al., 2005). Com isto, aumentou o desafio para o colonoscopista na diferenciação de condições inflamatórias, hiperplásicas e neoplásicas.

Atualmente não há critérios endoscópicos aceitos em larga escala quanto ao diagnóstico diferencial de pólipos neoplásicos, como os adenomatosos ou pré-malignos dos que não são neoplásicos, como é o caso dos hiperplásicos, inflamatórios e hamatomatosos. O estudo histológico continua sendo considerado padrão ouro para diagnosticar pólipos colônicos e retais (NALKAO et al., 2002).

O fato da tecnologia de imagem e dos sistemas ópticos estarem em constante e rápido avanço vem fazendo com que seja possível estudar a morfologia das criptas de Lieberkühn e haja um aumento na detecção de lesões. Porém esses videocolonoscópios com resolução alta e filtros ópticos que determinam o melhor feixe de luz (cromoscopia óptica) para avaliação de lesões se colocado em comparação com os sistemas padrões apresentam custos bem mais elevados, sendo inviáveis na maioria dos serviços (JARAMILLO et al.,

2006). Dessa maneira a cromoscopia com índigo carmim em colonoscópios convencionais possuem capacidade de serem executada nos serviços de endoscopia de maneira relativamente fácil e cumprir essa função (NAKAO et al., 2002).

2 OBJETIVO

Estudar o auxílio do auxílio da cromoscopia com índigo carmim na colonoscopia no diagnóstico de lesões serrilhadas do cólon direito.

Classificar as lesões serrilhadas de acordo com sua análise histopatológica bem como sua incidência nos exames endoscópicos.

3 METODOLOGIA

A pesquisa trata de uma análise descritiva de dados, que buscou levantar dados sobre como a colonoscopia com cromoscopia índigo carmim pode auxiliar na detecção de lesões no cólon direito.

Delimita-se a pesquisa na busca de presença de lesões serrilhadas no cólon direito de pacientes submetidos a colonoscopia com dois momentos, antes e depois do uso da cromoscopia com índigo carmim no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS).

A pesquisa constituiu-se em quatro fases:

Fase 1: Na primeira fase levantou-se o problema através da análise situacional da colonoscopia no HRMS. Para tanto utilizou-se o método de observação participante em campo não estruturada, que é com bastante frequência usada como técnica exploratória, em que o observador tenta restringir o campo de suas observações para, mais tarde, delimitar suas atividades, modificando, às vezes, os seus objetivos iniciais, ou determinando com mais segurança e precisão o conteúdo das suas observações e proceder às mudanças que se fizerem necessárias no planejamento inicial (VIANNA, 2003). Os dados coletados na pesquisa de observação feitos no HRMS, foram apresentados na justificativa e levantamento da problemática intrínsecas na introdução deste trabalho.

Fase 2: Na segunda fase elaborou-se a fundamentação teórica da pesquisa, a fim de, dimensionar qual ou quais teorias fornecem a indicação à pesquisa. Lakatos e Marconi (2005), afirmam que a finalidade da pesquisa científica não é apenas um relatório ou descrição de fatos levantados empiricamente, mas o desenvolvimento de um caráter interpretativo, no que se refere aos dados obtidos. Para tal, é imprescindível correlacionar a pesquisa com o universo teórico, optando-se por um modelo teórico que serve de embasamento à interpretação do significado dos dados e fatos colhidos ou levantados. Como procedimento temos pesquisa bibliográfica e documental que abrangem a leitura, análise e interpretação de livros e documentos, onde todo material recolhido passa por uma triagem e um plano de estudo. Os resultados são apresentados na forma textual com citações diretas e indiretas de autores.

Fase 3: Na terceira fase realizou-se uma análise descritiva de dados. O presente estudo tem caráter observacional e descritivo, tendo como população analisada os pacientes oriundos do ambulatório do HRMS submetidos à videocolonosocopia no setor de endoscopia do HRMS. Foram selecionados 200 pacientes, no período de agosto de 2018 a julho de 2019 para o exame de colonoscopia.

Após análise e conclusão do exame de colonoscopia, a casuística foi constituída de 142 pacientes. Destes foram excluído 58, sendo: seis por apresentarem lesão avançada, trinta e oito por preparo inadequado, oito por serem portadores de colite (lesões inflamatórias), seis onde a progressão até o ceco se fez em tempo maior que 10 minutos.

Ao todo foram avaliados 92 lesões colorretais em um total de 142 pacientes

Foram utilizados como critério de inclusão:

- Idade entre 50- a 80 anos;
- Ausência de lesões tumorais conhecidas;
- Ausência de sinais sugestivos de oclusão e/ou suboclusão;
- Concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Preparo considerado excelente pelo autor de cólon adequado, para visualização do cólon direito, verificado durante o exame
- Pacientes, seguindo os padrões da *American Society Anesthesiology (ASA)*, nas categorias 1 e 2.

Foram utilizados como critérios de exclusão:

- Preparo inadequado
- Doença inflamatória intestinal
- Tempo maior e/ou igual a 10 minutos para alcançar o ceco
- Impossibilidade de atingir o ceco

Após admissão pelo serviço de enfermagem da Endoscopia, os pacientes foram submetidos à entrevista clínica pelo autor, com o objetivo de identificar os critérios de inclusão e exclusão para apresentação. Todos os pacientes realizaram o preparo do cólon via anterógrada, seguindo as orientações do serviço.

Todos os pacientes leram e assinaram, previamente ao exame, o termo de consentimento livre e informado, autorizando sua inclusão na pesquisa, conforme determinação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, foi aprovado sob o número 23104.000046/2018-01 e do Hospital Regional do Mato Grosso do Sul sob o número 29/2018.

Foram registrados dados de todos os pacientes referentes a gênero, idade e histórico pregresso de doença colorretal (pólipo, câncer, doença inflamatória intestinal, outros), realização de exame anteriormente, histórico de câncer de mama e história familiar

CCR. Foram registradas características endoscópicas das lesões como tamanho (mm), localização topográfica no cólon direito (ceco e cólon ascendente) e padrão macroscópico (polipóide e não polipóide) conforme classificação de Paris.

As colonoscopias foram realizadas por um único médico, o autor deste trabalho, em condições eletivas e em regime ambulatorial. A sedação foi realizada por um médico anestesista.

Os exames foram realizados com aparelhos de videocolonoscopia Olympus e Fujinon sem recursos de magnificação de imagem e de cromoscopia óptica.

Na chegada ao ceco o exame foi dividido em dois momentos. No primeiro momento, houve a realização de colonoscopia convencional com registro, identificação e ressecção de todas as lesões, caso fossem encontradas na amostra. No segundo momento, houve a instilação de índigo carmim 0,2% a partir da flexura hepática até o ceco e realizada nova avaliação do cólon direito, com identificação das lesões e sua ressecção, caso estivessem presentes.

Para a cromoscopia, um cateter tipo *spray* era inserido pelo canal de biópsia e instilado a solução de índigo carmim 0,2% (aproximadamente 60 ml) a partir da flexura hepática até o ceco com o objetivo de corar todas as faces e realçar o relevo.

As lesões ressecadas foram enviadas para o Serviço de Patologia conveniado do Hospital Regional do Mato Grosso do Sul e foram analisados por dois patologistas.

Fase 4: Após a coleta dos dados, estes foram sistematizados e ordenados através de gráficos e tabelas de modo que se possa retratar os objetivos propostos.

4 RESULTADOS

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e inferencial. A análise descritiva dos dados contínuos envolveu a média como medida de tendência central e o desvio-padrão como medida de dispersão. Intervalo de confiança de 95% foi inserido para complementar a análise descritiva. Números de eventos e seus respectivos percentuais foram incluídos nas variáveis categóricas.

A análise inferencial envolveu os testes U de Mann Whitney (DOANE; SEWARD, 2008). e qui-quadrado (BUSSAB; MORETTIN, 1986). O teste U de Mann Whitney foi empregado para comparar a idade dos participantes em relação ao gênero. O teste de qui-quadrado foi utilizado nas demais comparação, ao avaliar a porcentagens de eventos das variáveis categóricas. Os resultados estão descritos em gráficos e figuras. Para todas as análises foi admitido um nível de significância de 5% ($p < 0,05$), diante de uma curva bicaudal de dados.

Participaram desse estudo 142 pacientes com idade média de $63,0 \pm 8,5$ anos (95% intervalo de confiança entre 61,6 e 64,5 anos). Dos participantes, 103 são mulheres (representando 72,5% da amostra) e 39 homens (representando 27,5% da amostra). Ainda que

a proporção de mulheres seja significativamente maior do que a de homens nesse estudo ($p=0,001$), a idade média das mulheres foi próxima a dos homens: $62,4\pm 8,7$ anos para mulheres e $64,8\pm 7,8$ anos para homens ($p=0,067$).

Sobre o hábito de fumar, 9 pacientes relataram ser tabagistas (6,3% da amostra), 45 ex-tabagistas (31,7% da amostra) e 88 relataram nunca terem fumado (62,0% da amostra). A proporção de pessoas não tabagistas é significativamente maior do que a proporção de pessoas tabagistas e ex-tabagistas nesse estudo ($p=0,001$). Levando-se em consideração o sexo, a maioria das mulheres disser ser não-tabagista (68,0%) e a maioria dos homens ficou entre não tabagistas (46,2%) e ex-tabagistas (46,2%). O teste qui-quadrado apontou semelhança entre homens e mulheres para a proporção de tabagistas, não-tabagistas e ex-tabagistas, apesar da análise estatística ter ficado próxima ao limite de significância ($p=0,053$).

Os pesquisadores perguntaram aos pacientes se o exame realizado era o primeiro ou se o paciente já havia realizado outros exames. Para metade da amostra (71 participantes) esse era o primeiro exame. A outra metade dos participantes (71 participantes) já havia realizado exames preliminares. Para 72 (50,7%) pacientes este era o primeiro exame que realizavam. Quarenta e três (30,3%) pacientes apresentavam história familiar de cancer colorretal. Das 103 mulheres, 9 (8,7%) apresentavam histórico de câncer de mama.

Os pacientes foram submetidos ao exame em dois momentos pré e pós cromoscopia. Sessenta (42,3%) pacientes apresentaram lesões ou no pré ou no pós cromoscopia. Destes 12 (20,0%) apresentaram lesão apenas no pré cromoscopia, 36 (60,0%) no pós cromoscopia e 12 (20,0%) no pré cromoscopia e pós cromoscopia.

Dos 60 exames com lesão, 48 (80,0%) apresentaram outras lesões no pós cromoscopia. Destas 34 (70,8%) apresentaram uma lesão a mais no pós cromoscopia, 9 (18,8%) duas lesões a mais e 5 (10,4%) 3 lesões a mais.

Em 142 exames foram observadas 92 lesões das quais 25 (27,2%) no pré e 67 (72,8%) no pós cromoscopia. Um acréscimo de 168% no número de lesões observadas. ^[11]_{SEP} Através do teste não-paramétrico de Wilcoxon observamos um acréscimo sig. no número de lesões ($p<0,001$).

Portanto, observamos que há diferença significativa em relação as classificações

pela endoscopia entre os momentos pré e pós cromoscopia (teste qui-quadrado, $p < 0,001$). Observamos maior % de casos não polipóides no pós cromoscopia do que no pré cromoscopia. Observamos que não há diferença sig. do tamanho das lesões no pré e pós cromoscopia (teste exato de Fisher, $p = 0,057$). Sendo assim, não observamos que diferença significativa em relação as classificações pela histopatológico os momentos pré e pós cromoscopia (teste qui-quadrado, $p = 0,591$).

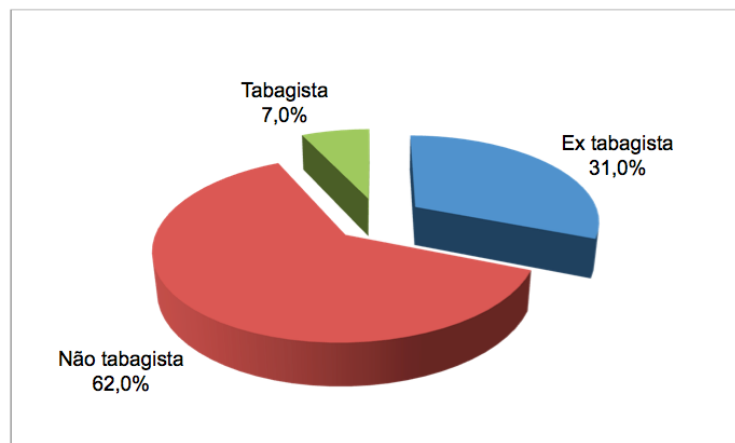
A cromoscopia apresentou para a identificação de lesões neoplásicas dentre os pólipos, sensibilidade 36,1% (IC a 95%: 25,3 - 42,2), especificidade 90,3% (IC a 95%: 77,8 – 97,3), Valor preditivo positivo 81,3% (IC a 95%: 56,9 – 94,9), valor preditivo negativo 54,9% (IC a 95%: 47,3 – 59,2) e Acurácia 61,2% (IC a 95%: 49,6 – 67,7).

Tabela 1: Distribuição de frequências dos 142 pacientes segundo o motivo da realização do exame.

Motivo	n	%
Rastreio	82	57,7
Dor abdominal	13	9,2
Alteração do hábito intestinal	14	9,9
Sangue nas fezes	12	8,5
Doença orificial	10	7,0
Doença diverticular	5	3,5
Anemia a esclarecer	4	2,8
Controle de pólipos	2	1,4
Total	142	100,0

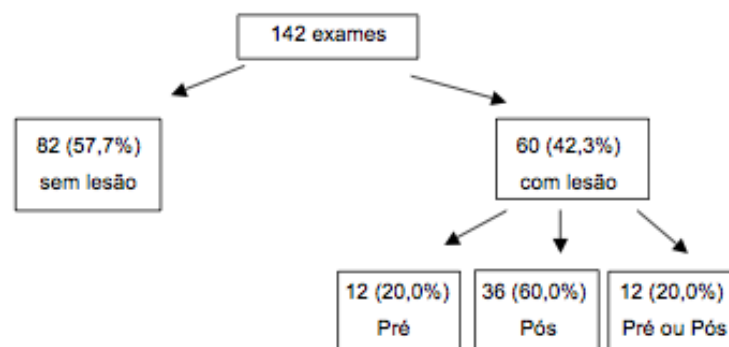
Fonte: elaborado pela autora

Gráfico 1: Distribuição de frequências dos 142 pacientes, segundo o hábito de fumar



Fonte: elaborado pela autora

Gráfico 2: Fluxograma dos resultados dos 142 exames realizados



Fonte: elaborado pela autora

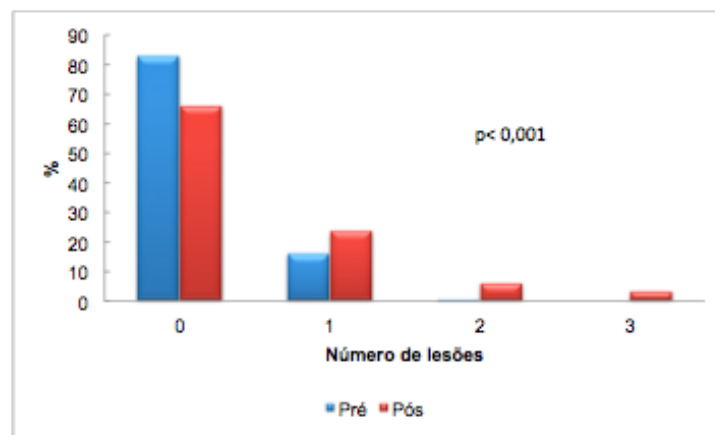
Tabela 2: Distribuição de frequências dos 142 pacientes segundo o número de lesões pré e pós Cromoscopia.

	Pré	Pós
Número de lesões	Cromoscopia	Cromoscopia
0	118 (83,1%)	94 (66,2%)
1	23 (16,2%)	34 (23,9%)
2	1 (0,7%)	9 (6,3%)
3	0 (0,0%)	5 (3,5%)
Total	142 (100,0%)	142 (100,0%)

Teste não-paramétrico de Wilcoxon, $p < 0,001$

Fonte: elaborado pela autora

Gráfico 3: Número de lesões no pré e pós Cromoscopia



Fonte: elaborado pela autora

Tabela 3: Distribuição de frequências das 92 lesões segundo a classificação pela endoscopia e o tamanho no pré e pós Cromoscopia

Variável	Lesões	Pré Cromoscopia (n=25)	Pós Cromoscopia (n=67)	Total (n=92)
Classificação	Polipóide	21 (84,0%)	16 (23,9%)	37 (40,2%)
	Ascendente	16 (64,0%)	12 (17,9%)	28 (30,4%)
	Ceco	5 (20,0%)	4 (6,0%)	9 (9,8%)
	Não Polipóides	4 (16,0%)	51 (76,1%)	55 (59,8%)
	Ascendente	3 (12,0%)	47 (70,1%)	50 (54,4%)
	Ceco	1 (4,0%)	4 (6,0%)	5 (5,4%)
Tamanho	Diminuta (< 5 mm)	17 (68,0%)	58 (86,5%)	75 (81,5%)
	Pequena (5-9 mm)	7 (28,0%)	6 (9,0%)	13 (14,1%)
	Grande (>=10 mm)	1 (4,0%)	3 (4,5%)	4 (4,4%)

Fonte: elaborado pela autora

Tabela 4: Distribuição de frequências das 92 lesões segundo o estudo histopatológico no pré e pós Cromoscopia.

Variável	Lesões	Pré Cromoscopia (n=25)	Pós Cromoscopia (n=67)	Total (n=92)
Classificação	Neoplásica	15 (60,0%)	36 (53,7%)	51 (55,4%)
	Adenoma	14 (56,0%)	31 (46,3%)	45 (48,9%)
	Serrilhado	1 (4,0%)	5 (7,5%)	6 (6,5%)
	Não neoplásica	10 (40,0%)	31 (46,3%)	41 (44,6%)
	Hiperplásico	10 (40,0%)	30 (44,8%)	40 (43,6%)
	Inflamatório	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (1,0%)

Fonte: elaborado pela autora

Estudo do desempenho da Cromoscopia

Tabela 5: Desempenho da cromoscopia na identificação de lesões neoplásicas na amostra estudada.

Cromoscopia	Histopatológico		Total
	Neoplásica	Não neoplásica	
Neoplásica	13	3	16
Não neoplásica	23	28	51
Total	36	31	67

Fonte: elaborado pela autora

5 DISCUSSÃO

A incidência deste tipo de tumor cresce mundialmente com alta incidência e alta mortalidade e a literatura médica está repleta de dados sobre a necessidade de um método para rastrear o CCR. O rastreamento de forma ideal se faz com métodos de fácil aplicação, baixo risco, com alta adesão, baixo custo, sensibilidade e especificidade para o câncer e suas lesões precursoras e que confere proteção por longo período.

As medidas educativas e preventivas não conseguem ter o alcance necessário. O estilo de vida contemporâneo, as necessidades de muitos setores da sociedade e a falta de informação impedem maior adesão às medidas necessárias, que talvez fizessem as taxas de incidência e mortalidade declinarem. Enquanto isto não é possível, devem ser adotadas medidas para rastrear ao máximo sua capacidade.

A colonoscopia é uma técnica de rastreamento que tem amplo campo de ação no diagnóstico das lesões precursoras e em sua ressecção preventiva justificando seu uso quando comparada a outros métodos de rastreio. Entretanto, a dificuldade ainda está em detectar as lesões, notadamente as menores, as planas e as deprimidas que podem ter componente de malignidade maior e mais veloz, independente do tamanho.

Os conhecimentos que se fizeram no campo da genética também foram fundamentais para melhorar a rastreabilidade do método. Não mais se restringiu a carcinogênese à seqüência adenoma-adenocarcinoma, onde a mutação do gene APC é imprescindível e se desvendou vias alternativas, como a Via Serrilhada.

Obviamente, estas teorias têm lacunas, mas procurar entendê-las facilita e orienta os programas de rastreamento. Ter ciência que a via da instabilidade de satélites está presente predominantemente nas lesões do cólon direito, que são predominantemente planas e difíceis de serem visualizadas pelo exame convencional e que a via do fenótipo metilador está na degeneração das lesões serrateis que antigamente eram classificadas apenas em lesões hiperplásicas, sem caráter neoplásico, orienta e define áreas que exigem mais atenção por parte do médico examinador e do médico patologista.

No trabalho de Tafner (2010), que compara a cromoscopia com a colonoscopia convencional verifica-se maior detecção de lesões menores que 5 mm (76,3%). O autor ressalta que o exame com cromoscopia foi realizado em tempo bem maior se comparado à colonoscopia convencional o que pode ser considerado um fator prejudicial para seu uso já que aumenta o tempo de sedação do paciente. Nosso tempo médio de instilação com índigo

carmim e nova avaliação do cólon direito foi de aproximadamente 3,5 minutos. O acréscimo de tempo é justificado no achado de 36 lesões após o uso do corante e que não foram vistas pela técnica convencional no nosso estudo.

Brown et al. (2007) publicaram uma meta-análise de quatro trabalhos, onde a cromoscopia foi comparada à colonoscopia convencional na detecção de pólipos. No grupo submetido à cromoscopia identificaram-se 50% mais pacientes com pelo menos uma lesão adenomatosa comparado ao grupo-controle da colonoscopia convencional. Assim, percebe-se forte evidência de que a cromoscopia aumenta a detecção de lesões neoplásicas. Na nossa casuística foram identificados 20,3% mais pacientes com pelo menos uma lesão.

O trabalho de Lapalus et al. (2007), ressalta o fato de a cromoscopia identificar principalmente lesões menores do lado direito do cólon, pois limitou o estudo a este segmento. Porém em nossa casuística apesar de encontrarmos maior número de lesões diminutas 86,50% no pós cromoscopia, não foi observado diferença estatística significativa.

Semelhante aos dados descritos por Lapalus et al. (2007), e Tafner et al, (2010) proporcionalmente, identificou-se maior número de adenomas com a cromoscopia, comparados à colonoscopia convencional. Mas, estatisticamente, as diferenças não foram significativas em nesses trabalhos assim como no nosso. Nos estudo de Hurlstone et al., e de Brooker et al., foi evidenciado diferenças com valor estatístico.

Nakao et al. (2002), avaliaram o uso do índigo carmim em programa de rastreamento com colonoscopia na identificação de lesões neoplásicas em todo o cólon, observando a acurácia foi de 65,1%. No presente estudo, a cromoscopia apresentou, para a identificação de lesões neoplásicas, sensibilidade de 36,1%, especificidade de 90,3%, VPP de 81,3%, VPN de 77,8% e acurácia de 61,2%.

Brooker et al. (2002), comparando a cromoscopia e o método convencional encontraram a média no achado de lesões de 2,06 e 0,81, Hurlstone et al. (2005) de 1,44 e 0,78, Lapalus et al. (2007), de 1,54 e 1,05 e Le Rhun et al. (2006) de 1,74 e 1,05. Aqui foram encontradas médias de 0,47 e 0,18, respectivamente. Portanto, com 68% de acréscimo no achado de lesões.

Proporcionalmente, encontrou-se maior número de lesões não polipóides no cólon direito com os métodos de cromoscopia quando comparado com a colonoscopia convencional: 76,1%, 23,9%, respectivamente. A aplicação dos cálculos estatísticos revelou

significância.

Torres-Neto (2010) estudou a videocolonoscopia convencional simples e com cromoscopia com índigo carmim na identificação de adenomas dentre lesões planas, com sensibilidade de 86,4% e 95,4%, especificidade de 59,2% e 74,1%, acurácia de 71,4% e 83,7%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os métodos diagnósticos empregados (videocolonoscopia convencional simples, com cromoscopia e estudo histológico). Nesse estudo, a cromoscopia com índigo carmim apresentou desempenho superior ao descrito na literatura e na presente casuística.

A incidência de lesões serrilhadas foi de 6,5%, próximo da literatura 1-16% e não houve aumento significativo na detecção da mesma (Szyberg, 2015). Os resultados desta casuística, sem a magnificação e baseados apenas em critérios cromoendoscópicos, não apontam para uma predição confiável da histologia do pólip.

Obviamente, estas teorias têm lacunas, mas procurar entendê-las facilita e orienta os programas de rastreamento. Ter ciência que a via da instabilidade de satélites está presente predominantemente nas lesões do cólon direito, que são predominantemente planas e difíceis de serem visualizadas pelo exame convencional e que a via do fenótipo metilador está na degeneração das lesões serrilhadas que antigamente eram classificadas apenas em lesões hiperplásicas, sem caráter neoplásico, orienta e define áreas que exigem mais atenção por parte do médico examinador e do médico patologista.

6 CONCLUSÃO

A cromoscopia com índigo carmim durante a colonoscopia convencional aumenta de forma significativa a visibilização e consequente ressecção de lesões no cólon direito. Não sendo um método confiável no diagnóstico diferencial *in loco* do tipo histológico das lesões.

7 REFERÊNCIAS

- BOGAERT, J.; PRENEN, H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):9-14.
- BOMAN, B.M.; HUANG, M. Human Colon Cancer Stem Cells: A New Paradigm in Gastrointestinal Oncology. *J Clin Oncol* 26:2828-2838
- BOND, J.H. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Intern Med* 1993;119:836.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2019.
- BRENNER, H.; CHANG-CLAUDE, J.; SEILER, C.M.; et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 22-30.
- BRENNER, H.; HOFFMEISTER, M, ARNDT V, HAUG U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer.*2007; 96: 828-31.
- BROOKER, J.C.; SAUNDERS, B.P.; SHAH, S.G. et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: A randomized controlled Trial. *ScienceDirect*, September 2002 Volume 56, Issue 3, Pages 333–338.
- BROWN, D. W.; ANDA, R. F.; TIEMEIER, H., et al. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am. J. Prev. Med.* 37, 389–396.
- BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. Estatística básica. São Paulo: Atual, 1986.

DAVILA, R.E.; RAJAN, E.; BARON, T.H.; et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 63(4): 546- 57.

DHRUVA, D.; CHRISTIAN, P.; STEFAN L. et al. Super-Resolution Microscopy Reveals Presynaptic Localization of the ALS/FTD Related Protein FUS in Hippocampal Neurons. *Cell. Neurosci.*, 12 January 2009.

DOANE, D. P.; SEWARD, L. E. *Estatística Aplicada à Administração e à Economia*. São Paulo: Mcgraw-Hill, 2008.

DRUMOND, C.A.; FERRO, R.A.F.; NOGUEIRA, A.M.F.; et al. Câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 30 anos. *Rev Bras Coloproct* jul./set. 2003; 23 (3): p 147-154

DUFFY, M.J.; VAN ROSSUM. L.G.; VAN TURENHOUT ST, et al. Use of faecal markers in screening colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*. 2011; 128: 3-11.

ELIA, M.; VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M.A.E.; GARVEY, J.; et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: A systematic review. *International journal of oncology*, v. 28, p. 5-23, 2012.

FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61(5): 759-67.

FELDMAN, H.; FRISTON, K.J. Attention, uncertainty, and free-energy. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:215.

GAGO, AM.; VAZQUEIRÓS, J.; ROSEIRA, AC.; et al. Pólipos colo-rectais e sua importância clínica. *Revista Portuguesa De Coloproctologia*, mai/out 2017.

HASSAN-BEYGI, S. R., AGHBASHLO, M., KIANMEHR, M. H., et al.. Drying characteristics of walnut (*Juglans regia* L.) during convection drying. *International Agrophysics*, 23(2), 129-135. 2013.

HEFFRON, F.; NIEMANN, G.S; BROWN R.N., et al. Discovery of novel secreted virulence factors from *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by proteomic analysis of culture supernatants. *Infect Immun*. 2011 Jan;79(1):33-43.

HERESBACH D., BARRIOZ, T.; LAPALUS, M.G., et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008 Apr;40(4):284-90.

Hixson LJ1, Fennerty MB, Sampliner RE, et al. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst*. 1990 Nov 21;82(22):1769-72.

HURLSTONE DP, SANDERS DS, LOBO AJ, et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005;37:1186 –1192.

IJSPEERT JEG, MEDEMA JP, DEKKER E. Colorectal Neoplasia Pathways: State of the Art. *Gastrointest Endoscopy Clin N AM*. 2015; 25: 169-182.

IMPERIALE TF, WAGNER DR, LIN CY, LARKIN GN, ROGGE JD, RANSOHOFF DF. Results of screening colonoscopy among persons 40-49 years of age. *N.Engl J Med.* 2002; 346: 1781-5.

JARAMILLO E, WATANABE M, BEFRITS R, PONCE DE LEON E, RUBIO C, SLEZAK P. Small, flat colorectal neoplasias in long-standing ulcerative colitis detected by high-resolution electronic video endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:15

KUDO S, HIROTA S, NAKAJIMA T, HOSOBÉ S, KUSAKA H, KOBAYASHI T, HIMORI M, YAGYUU A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 2004;47:880.

LAMBERT R, CURADO MP. Rastreamento em câncer: um modelo para o câncer colorretal. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2008;27:76-81.

LAPALUS , V. HERVIEU , J. C. SOUQUET, B. et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy* 2007; 39(01): 191-191.

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* 2006;4:349 –354.

LIEBERMAN DA, FAIGEL DO, LOGAN JR, Mattek N, Holub J, Eisen G, et al. Assessment of quality of colonoscopic reports: results from a multicenter consortium. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2009; 69 (3): 645-53.

MARBLE, K.; BANERGEE, S.; GREENWALD, L. Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 2002; 51: p 179-182

NAHAS SC, MARQUES CFS, ARAÚJO SA, AISAKA AA, NAHAS CSR, PINTO RA, et al. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico das moléstias do intestino grosso: análise de 2.567 exames. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(2): 72-82.

NAKAO, Frank Shigueo et al .Videocolonoscopia convencional e cromoscopia com índigo carmim no diagnóstico de pólipos colônicos. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 39, n. 2, p. 86-92, Apr. 2002 .

POSWAR, Fabiano de Oliveira; CARNEIRO, Jair Almeida; MONTEIRO, Vinícius Afonso and FREITAS, Magno Otávio Salgado de. Polipose hiperplásica: relato de caso. *Rev bras. Colo proctol.* [online]. 2010, vol.30, n.3, pp.344-346.

Powell SR, Tortolani AJ: Recent advances in the role of reactive oxygen intermediates in ischemic injury. *J Surg Res* 53(4):417–429, 1992.

REX DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-1330. 20.

REX DK, JOHNSON DA, ANDERSON JC, SCHOENFELD PS, BURKE CA, INADOMI JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol.*2009; 104:739-50.

REX DK, JOHNSON DA, LIEBERMAN DA, BURT RW, SONNENBERG A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*.2000; 95: 868-77.

REX DK, PETRINI JL, BARON TH, CHAK A, COHEN J, DEAL SE et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 63 (4 Suppl): S16-28.

SCHREINER, L.; DOS SANTOS, T.G.; KNORS,T, M.R., et al. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *Int Urogynecol J*. 2010 Sep;21(9):1065-70.

SINGH R, PU L, KOAY D, BURT A. Sessile serrated adenoma/polyps: where are we at in 2016?. *World J Gastroenterol* 2016; 22:7754-7759.

SNOVER DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology* 2011;42:1-10.

Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED Pacientes com doenças inflamatórias intestinais terão plataforma para cadastro nacional, 2008. Disponível em: <https://www.sobed.org.br/>. Acesso em: 01/2020.

SOETIKNO, R.M; KALTENBACH, T.; ROUSE, R.V., et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008;299:1027-35.

SZYLBERG L1, JANICKEK M1, POPIEL A1, MARSZALEK A2. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract*.2015; 2015: 573.814

TAFNER, E. A colonoscopia com e sem o auxílio da cromoscopia no diagnóstico de lesões planas, depressas e elevadas do colon e reto. (Tese) 163 p., 2010. Faculdade De Medicina De São Paulo, Programa De Cirurgia Clínica.

TORRES NETO JR; SILVINO CJ; PRUDENTE ACL; TEIXEIRA FR; TORRES FAP; TORRES JAP. Complicações da Sedação e Realização da Colonoscopia. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(3): 318-325.

TORRES NETO, Juvenal da Rocha; ARCIERI, Jofrancis Santos; TEIXEIRA, Fábio Ramos. Aspectos epidemiológicos dos pólipos e lesões plano-elevadas colorretais. *Rev bras. colo-proctol.*, Rio de Janeiro , v. 30, n. 4, p. 419-429, Dec. 2010 .

TORRES-NETO JR. Cromoendoscopia com índigo carmim no diagnóstico diferencial das lesões plano-elevadas de intestino grosso com colonoscopia de resolução convencional [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1999.

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Statement. *AHRQ Publication 08-05124-EF-3*, October 2008.

VAN RIJN JC, REITSMA JB, STOKER J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy. A systematic review. *Am J Gastroenterolgy*.2006;101:343-50.

VIANNA, Heraldo Marelím. Pesquisa em Educação: a observação. Brasília: Plano Editora, 2003.

WILLIAMS CB, TALBOT IC. Polyps and tumors of the colon. In: Sivak MV, editor. Gastroenterologic endoscopy [monograph on CD-ROM]. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders; 1999.

WINAWER SJ, STEWART ET, ZAUBER AG, BOND JH, ANSEL H, WAYE JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. N Engl J Med. 2000; 342(24): 1766-72.

WINAWER SJ, ZAUBER AG, HO MN, GOTTLIEB LS, STERNBERG SS, WAYE JD, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993; 329: 1977-81.

YOUNG PE, WOMELDORPH CM. Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening. Journal of Cancer. 2013; 4(3): 217-26.

YOUNG-FADOK TM, ROBERTS PL, SPENCER MP, WOLFF BG. Colonic diverticular disease. Curr Prob Surg 2000; 37: 459-514.

ZIJTA, F.M.; BIPAT, S.; STOCKER, J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. Eur Radiol. 2010; 20: 1031-46.