



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PRISCILLA DE SENE PORTEL OLIVEIRA

PREVALÊNCIA DAS LESÕES SERRILHADAS COLORRETAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS À COLONOSCOPIA.

CAMPINAS

2017

PRISCILLA DE SENE PORTEL OLIVEIRA

PREVALÊNCIA DAS LESÕES SERRILHADAS COLORRETAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS À COLONOSCOPIA.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

ORIENTADOR: CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA PRISCILLA DE SENE PORTEL OLIVEIRA, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

OL4p Oliveira, Priscilla de Sene Portel, 1978-
Prevalência das lesões serrilhas colorretais em pacientes submetidos à colonoscopia / Priscilla de Sene Portel Oliveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Claudio Saddy Rodrigues Coy.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias colorretais. 2. Pólipos do colo. 3. Colonoscopia. I. Coy, Claudio Saddy Rodrigues, 1961-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevalence of serrated lesions in patients submitted to colonoscopies

Palavras-chave em inglês:

Colorectal neoplasms

Colonic polyps

Colonoscopy

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Claudio Saddy Rodrigues Coy [Orientador]

João José Fagundes

Hélio Moreira Junior

Data de defesa: 21-02-2017

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

PRISCILLA DE SENE PORTEL OLIVEIRA

ORIENTADOR: CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY

MEMBROS:

1. PROF. DR. CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY

2. PROF. DR. JOÃO JOSÉ FAGUNDES

3. PROF. DR. HÉLIO MOREIRA JUNIOR

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 21/02/2017

DEDICATÓRIA

Aos dois grandes mestres com quem tive a oportunidade de aprender e ser guiada pelos caminhos da Cirurgia Geral e Coloproctologia, Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes (*in memoriam*) e Prof. Dr. João José Fagundes.

Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes foi primeiro professor da graduação a me incentivar e Prof. Dr. João José Fagundes o segundo. Ambos me chamavam a atenção para um futuro como cirurgiã e o Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes faz parte das melhores lembranças da minha graduação, um professor apaixonado e que fazia o aluno se apaixonar pelo assunto que ensinava, e da formatura onde mesmo com restrições, participou e me incentivou a seguir na carreira de Cirurgiã. Devo a ele meu aprendizado sobre a importância da defesa de minhas idéias e prazer em operar e estudar e levo comigo o exemplo de seu digno caráter.

Prof. Dr. João José Fagundes, veio a seguir com sua contribuição para a residência e carreira após a mesma. Tenho em sua pessoa o exemplo de postura, de ética, de estudo e de cirurgião. Aprendi com ele a importância de conhecer o paciente como um todo e não de classificá-lo como uma doença, aprendi o quanto é prazeroso cada estágio do aprendizado e da evolução do saber.

Prof. Dr. João José Fagundes é o grande responsável pela realização deste trabalho, sempre incentivando a pesquisa e me estimulando a seguir em frente apesar das adversidades. Ele também me mostrou o quanto aprendemos ensinando e me ajudou no início da carreira como assistente junto à orientação dos residentes sob minha responsabilidade. Assim, me mostrou a importância de seguir em frente na carreira acadêmica. Um grande mestre, um sábio, sempre soube o que falar e em qual momento falar, e um grande estudioso da medicina, exemplo de que não devemos nos acomodar nunca em relação aos estudos.

Essa dissertação é uma pequena homenagem a esses dois grandes exemplos com quem tive a honra e o prazer do convívio e aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Aos meu pais, Sebastião Portel de Oliveira e Zoraide Guedes de Sene Oliveira e irmãos Samuel e Emanuel, que sempre me incentivaram na vida acadêmica e deram apoio nas decisões em relação a mesma.

Ao Prof. Dr. Claudio Saddy Rodrigues Coy, Chefe do Grupo de Coloproctologia e do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Mais que o orientador desta tese, um amigo, grande incentivador da minha carreira e parte fundamental para a concretização deste trabalho. Agradeço ao seu entusiasmo com o assunto, a sua sempre disposição em qualquer momento a me ensinar e mostrar o caminho para a pesquisa. E, além de toda a ajuda e ensinamentos desde a graduação, agradeço a sua sempre disposição para ouvir e abertura para mudanças quando necessário.

A Rita Barbosa de Carvalho, Patologista do Gastrocentro, que forneceu todo o suporte técnico em relação a dissertação apresentada.

A equipe de funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Gastrocentro, especialmente agradeço a Sra Judith Sandoval Magnussen, que auxiliaram e me receberam para o levantamento dos arquivos necessários.

A toda equipe da Coloproctologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, docentes, médicos contratados e colaboradores, por me acolherem ao Serviço e contribuírem para o refinamento do meu aprendizado na Coloproctologia. Agradeço a Profa. Dra. Maria de Lourdes Stesuko Ayrizono, grande professora, que continua a me ensinar e me ouvir, sempre disposta a ajudar. A Profa. Dra. Raquel Franco Leal com que iniciei minhas pesquisas ainda na graduação, parte fundamental para meu desenvolvimento como pesquisadora. Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Real Martinez, Prof. Michel Gradere Camargo e a Débora Helena dos Gonçalves Rossi, que foram companheiros na minha jornada em busca de ampliar os conhecimentos na área da Coloproctologia.

A todos os funcionários do Serviço de Endoscopia do Gastrocentro UNICAMP que presenciaram minha evolução como examinadora e me auxiliam até hoje na realização das colonoscopias e pesquisas.

A Profa. Dra. Daniéla Oliveira Magro, grande incentivadora da pesquisa e sempre disposta a auxiliar nas avaliações dos achados deste trabalho.

E, finalmente, a todos os membros da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP que contribuíram para a concretização dos meus objetivos.

RESUMO

PREVALÊNCIA DAS LESÕES SERRILHADAS EM PACIENTES SUBMETIDOS À COLONOSCOPIAS

Introdução: Os adenomas convencionais são as lesões colorretais benignas mais comuns, porém, desde 1990 tem-se dado cada vez mais importância às lesões serrilhadas. São classificadas como pólipos hiperplásicos (HP), adenoma séssil serrilhado (SSA) e adenoma serrilhado tradicional (TSA). O diagnóstico por colonoscopia é difícil, assim como sua caracterização histológica. Os SSAs originam-se a partir de via de metilação e se caracterizam pela evolução mais rápida para carcinoma, assim a acurácia diagnóstica pode ser importante na prevenção do câncer colorretal.

Objetivo: Identificar a prevalência das lesões serrilhadas colorretais diagnosticadas por colonoscopia antes e após 2010.

Material e Métodos: Análise retrospectiva de laudos de colonoscopia com a presença de pólipos realizadas no Gastrocentro – UNICAMP, no período de 2005 a 2014. Com relação às lesões serrilhadas, empregou-se a Classificação de Paris para a caracterização morfológica e foram avaliadas também as lesões quanto a sua localização, tamanho e ocorrência de lesões sincrônicas além de antecedente de câncer colorretal e pólipos.

Resultados: Foram incluídos 2126 exames de colonoscopia em que foram encontradas 3494 lesões que incluem os adenomas convencionais, lesões serrilhadas e adenocarcinomas. A idade média foi de 62,1 anos (20 – 92, \pm 11,5), sendo 1078 (50,7 %) do gênero masculino. Com relação ao diagnóstico histológico, 2085 (59,7 %) foram classificadas como adenoma tubular, 1089 (31,2 %) como pólipos hiperplásicos, 217 (6,2 %) como adenoma túbulo-viloso, 46 (1,3 %) adenocarcinomas, 22 (0,6 %) SSA, 21 (0,6 %) TSA e 14 (0,4 %) como adenoma viloso. A maioria dos SSAs se localizavam no cólon proximal e dos TSAs no cólon distal e reto. Não houve diagnóstico de SSAs ou TSAs nos anos de 2006 e 2009 e, a partir de 2010, o número de diagnósticos aumentou, com média de 7 lesões

diagnosticadas por ano. Com relação ao período deste estudo, houve aumento do número de exames realizados e do número de SSAs e TSAs diagnosticados após 2010. ($p < 0,001$) e, além disso, a frequência relativa foi maior (0,8 % nos primeiros 5 anos e 2,3 % nos últimos cinco anos estudados). Dois portadores de SSAs tinham diagnóstico prévio de pólipos (0,62%) e 2,36% dos pacientes em seguimento pós-operatório de câncer colorretal apresentaram SSAs ou TSAs.

Conclusão: Houve aumento no diagnóstico dos SSAs e TSAs nos últimos cinco anos, fato que pode ser associado a um maior conhecimento dessas lesões.

Palavras-chave: neoplasias colorretais; pólipos do colo; colonoscopia.

ABSTRACT

PREVALENCE OF SERRATED LESIONS IN PATIENTS SUBMITTED TO COLONOSCOPIES

Objectives: Conventional adenomas are the most common benign type of colorectal lesions. However, since 1990, serrated lesions have become increasingly important. They can be classified as hyperplastic polyps (HPs), serrated sessile adenomas (SSAs), or traditional serrated adenomas (TSAs). Diagnosis by colonoscopy and histological characterization are difficult. SSAs originate from the methylation pathway and transform faster into carcinomas. As diagnostic accuracy plays an important role for colorectal cancer prevention, we examined the prevalence of serrated colorectal lesions diagnosed by colonoscopy before and after 2010.

Method: A retrospective analysis of colonoscopy reporting polyps was performed at the Gastrocentro - UNICAMP from 2005 to 2014. The Paris Classification was used for morphological characterization of the serrated lesions, and they were also evaluated for their location, size, and the occurrence of synchronous lesions, beside taking the patient's history of colorectal cancer and polyps.

Results: A total of 2126 colonoscopy exams were reviewed. Among these, 3494 lesions – including conventional adenomas, serrated lesions, and adenocarcinomas – were found. The mean age was 62.1 years (20 - 92, ± 11.5), and 1078 exams (50.7%) involved men. A total of 2085 (59.7%) lesions were classified as tubular adenomas, 1089 (31.2%) as hyperplastic polyps, 217 (6.2%) as tubulovillous adenomas, 46 (1.3%) as adenocarcinomas, 22 (0.6%) as SSAs, 21 (0.6%) as TSAs, and 14 (0.4%) as villous adenomas. Majority of SSAs were located in the proximal colon, while most TSAs were at the distal colon and rectum. There were no diagnoses of SSAs or TSAs in 2006 and 2009. However, from 2010, the number of diagnoses increased to an average of 7 diagnosed lesions per year. Moreover, there was an increase in the numbers of exams performed and of SSAs and TSAs diagnosed after 2010 ($p < 0.001$). The relative frequency was also higher (0.8% in the first 5 years against 2.3% in the last five years of the study). Two patients with

SSAs had received a previous diagnosis of polyp (0.62%), and 2.36% of the patients undergoing postoperative follow-up for colorectal cancer had SSAs or TSAs.

Conclusions: There has been an increase in the diagnosis of SSAs and TSAs in the last five years. This may be associated with a greater knowledge of these lesions.

Keywords: colorectal neoplasms; colonic polyps; colonoscopy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIMP: fenótipo de ilhas metiladas de Citosina – Guanina

CpG island: ilhas de Citosina – Guanina, agrupamentos densos e repetitivos de pares de nucleotídeos Citosina – Guanina

DII: Doenças Inflamatórias Intestinais

HP: pólipó hiperplásico

mm: milímetros

MSI: instabilidade de microssatélites

MSS: ausência de instabilidade de microssatélites

PAF: Polipose Adenomatosa Familiar

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSA: adenoma séssil serrilhado

TA: adenoma tubular

TSA: adenoma serrilhado tradicional

TVA: adenoma túbulo-viloso

VA: adenoma viloso

WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Aspectos epidemiológicos	15
1.2 Aspectos endoscópicos	15
1.3 Aspectos histológicos	17
1.4 Carcinogênese	20
1.4.1 Via “adenoma-carcinoma”	20
1.4.2 Via serrilhada	20
1.5 Justificativa	22
2. OBJETIVOS	23
3. MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 Critérios de inclusão	24
3.2 Critérios de exclusão	24
3.3 Coleta e organização dos dados	24
3.4 Aspectos relacionados ao exame colonoscópico	25
3.5 Aspectos histológicos	25
3.6 Análise dos dados	26
4. RESULTADOS	27
4.1 Dados Gerais	27
4.2 Indicações	27
4.3 Achados histológicos	28
4.4 Achados endoscópicos	29
4.5 Associações entre SSAs e TSAs	30
4.6 Prevalência dos SSAs e TSAs	31

5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÃO	40
7. REFERÊNCIAS	41
8. ANEXOS	46

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal tem alta incidência e mortalidade. O conhecimento da sua biologia é fundamental para orientar estratégias de prevenção. Aproximadamente 90% dos casos são esporádicos e os demais, decorrentes de síndromes hereditárias como polipose adenomatosa familiar (PAF) e síndrome de Lynch.

Morson¹, em 1968, foi o primeiro a associar os adenomas como lesões precursoras do adenocarcinoma colorretal. Na década de 90, foram descritas alterações cromossômicas sequenciais na mucosa colorretal que progridem para a formação do carcinoma, sendo então, amplamente difundidas e dando origem ao termo “sequência adenoma-carcinoma”.² Posteriormente, constatou-se que a remoção de adenomas associa-se à diminuição da ocorrência de neoplasias malignas. Os adenomas tubulares (TAs), túbulo-vilosos (TVAs) e vilosos (VAs), são as lesões mais frequentes, e têm como principal característica o crescimento lento. Esse aspecto, orienta, até os dias atuais, os programas de prevenção do câncer colorretal, assim como os intervalos entre os exames endoscópicos.^{3,4,5,6}

Outro tipo de lesão, em geral diminuta e mais comum no reto, denominada hiperplásica (HP), foi considerada por muitos anos não neoplásica.^{1,7} Ainda em 1990, um grupo de patologistas começou a identificar em alguns adenomas colorretais, alterações arquiteturais e não citológicas, semelhantes às lesões hiperplásicas, sendo então denominadas adenomas serrilhados.⁸

Devido à aparência arquitetural semelhante e a hipótese de que alguns desses adenomas poderiam surgir de pólipos hiperplásicos iniciais, um novo grupo de lesões do cólon e reto foi definido. Desde o início do século XXI, as lesões serrilhadas receberam nova classificação histológica, mundialmente utilizada. Em 2010, foi adotada a classificação que é utilizada até a presente data, diferenciando-as em 3 tipos: adenoma séssil serrilhado ou pólipo séssil serrilhado (SSA), adenoma serrilhado tradicional (TSA) e pólipo hiperplásico (HP).^{9,10,11,12}

1.1 Aspectos epidemiológicos

Existe grande variação na literatura quanto à prevalência das lesões serrilhadas, sendo que consideram-se os HPs como um terço de todos os pólipos ressecados. A prevalência dos SSAs vai de 0,1 a 14,7% de todos os pólipos colorretais.^{10,11,13}

Dentre as lesões serrilhadas, os HPs são a grande maioria. Chegam a ser relatados como 75% do total dessas lesões, seguidos dos SSAs, 15 a 25%, sendo os TSAs o tipo mais raro. Os SSAs são mais frequentes no cólon proximal enquanto os HPs e os TSAs são mais comumente encontrados no cólon distal e reto.^{9,10,11,13} Essa grande variação na proporção das lesões está associada à dificuldade de diagnóstico das mesmas uma vez que, em estudos com revisão dos pólipos inicialmente diagnosticados como HPs foi evidenciado um aumento no número de SSAs.^{14,15}

Apenas os SSAs têm relatos de tendência a maior prevalência entre as mulheres, relação com o tabagismo e desenvolvimento a longo prazo para adenocarcinoma do cólon direito.¹⁶ Os demais, não apresentam relações relevantes quanto ao gênero e outros aspectos gerais.^{11,13,17,18} Assim como os adenomas convencionais, a prevalência das lesões serrilhadas aumenta com a idade e após os 50 anos.¹⁵

1.2 Aspectos endoscópicos

Os HPs são descritos macroscopicamente em exames de retosigmoidoscopias desde o início do século XX¹. São lesões sésseis e pequenas, geralmente de até 5mm. De difícil identificação quando o lúmen está muito distendido e podem estar presentes em número maior que 10 quando distais sendo que, quando no cólon proximal, podem ser maiores, planos e recobertos por muco.^{9,11}

Os TSAs apresentam aparência que lembram os adenomas convencionais em sua maioria.⁹

Já a identificação dos SSAs constitui-se em um grande desafio para o endoscopista uma vez que se caracterizam por serem lesões planas ou

levemente elevadas, sem grandes alterações na sua coloração, de limites imprecisos. Apresentam-se recobertos por muco de difícil retirada.^{9,11,13}

Uma melhor visibilização destas lesões pode ser conseguida pelo preparo adequado do cólon associado a aparelhos de alta definição e à realização de cromoscopia (tintura da mucosa com índigo carmim ou violeta genciana). Esta também auxilia na identificação correta do limite do pólipó propiciando ressecção adequada – Figuras 1 e 2.^{19,20}



Figura 1 – Aspecto à colonoscopia, de uma lesão plana, de cor vermelha. Dificil identificação dos limites. Arquivo do Gastrocentro da UNICAMP.

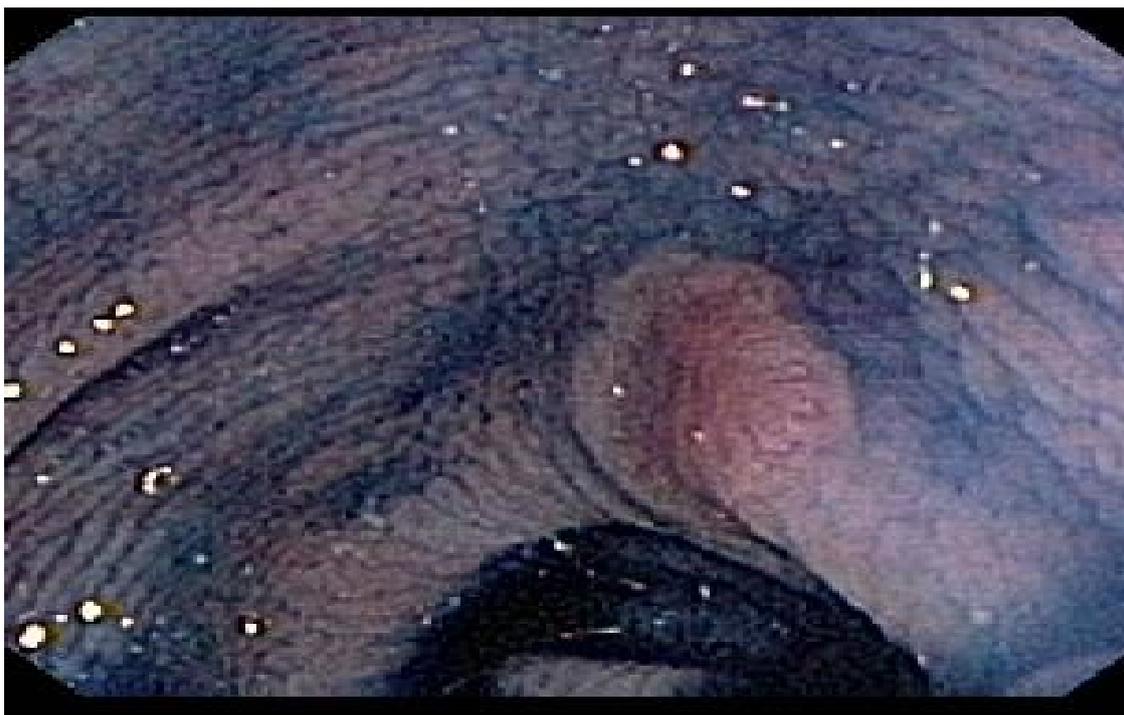


Figura 2 – Aspecto após cromoscopia com utilização de tinta índigo carmim. Melhor identificação da lesão e de seus limites. Arquivo do Gastrocentro da UNICAMP.

A cromoscopia pode mostrar alterações glandulares típicas relacionadas aos adenomas convencionais (estruturas tortuosas e cerebriformes) ou aos HPs (pequenas criptas abertas) mas podem também apresentar alterações relativas à ambos. O que é relacionado somente aos adenomas serrilhados. Estes receberam classificação do seu padrão de criptas a cromoscopia diferente dos utilizados para classificar os adenomas convencionais.^{21,22}

Devido a tais aspectos, o índice de detecção de adenomas convencionais à colonoscopia se relaciona com o índice de detecção de lesões serrilhadas e estas últimas podem ser consideradas como importante indicador da qualidade do exame.^{18,23,24}

1.3 Aspectos histológicos

As lesões serrilhadas inicialmente foram observadas como alterações em pólipos previamente diagnosticados como hiperplásicos, sendo estes geralmente maiores que 1cm e localizados no cólon proximal. Sua nomenclatura “serrilhado” deve-se devido às características arquiteturais que,

como os pólipos hiperplásicos, apresentam criptas com formato de um “serrilhamento”.^{7,8,9,11}

Devido a essas lesões apresentarem aspectos histológicos similares em algumas regiões, as mesmas trazem grande dificuldade diagnóstica para os patologistas. Em 2010, a World Health Organization (WHO) publicou a classificação e as características histológicas que as definem até hoje.^{9,10,11,25}

Os três tipos de lesões serrilhadas diferem entre si devido principalmente aos achados a seguir descritos:

- HPs - criptas alongadas e retas, sem distorção, com proliferação no seu terço próximo à base, e serrilhamento mais pronunciado na metade superior das criptas.

- SSAs – criptas dilatadas e a aparência de serrilhamento. Envolve toda a extensão da cripta, incluindo sua base. Formato em “T invertido” ou “L” nas bases das criptas apresentando extensão horizontal destas – Figuras 3 e 4. Também pode ocorrer a herniação destas através da muscular da mucosa. Presença de mitose em todos os locais, inclusive no terço médio. Pode apresentar ou não displasia.

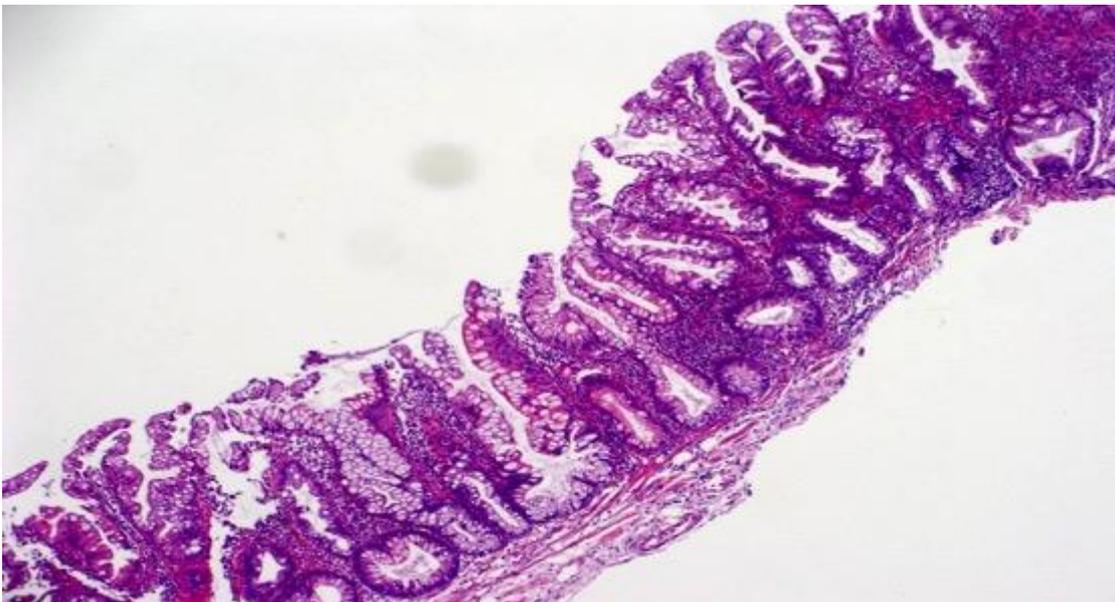


Figura 3 – Aspecto histológico do adenoma séssil serrilhado com criptas dilatadas. Aumento de 40X, coloração pela hematoxilina e eosina. Arquivo do Gastrocentro da UNICAMP.

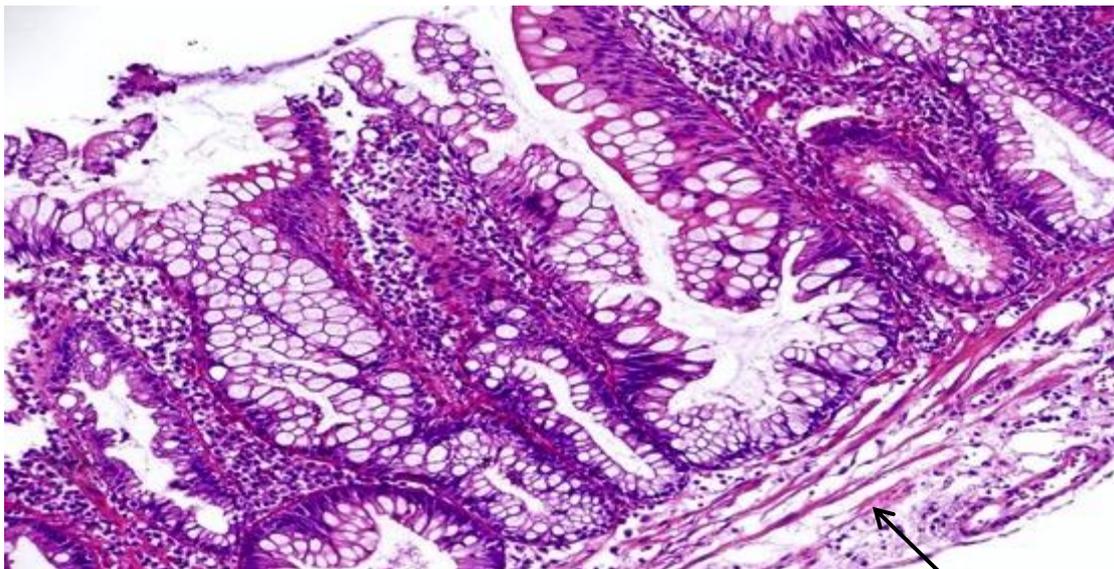


Figura 4 – SSA: detalhes das alterações nas bases das criptas. Seta mostra o formato em “L” ou “T” invertido. Aumento de 100X, coloração pela hematoxilina e eosina. Arquivo do Gastrocentro da UNICAMP.

- TSAs – citoplasma eosinófilo abundante e núcleos alongados; padrão de crescimento complexo, viliforme ou papilífero (Figura 5). As células podem apresentar displasia senescente sendo esta diferente da dos adenomas convencionas e SSAs.⁹

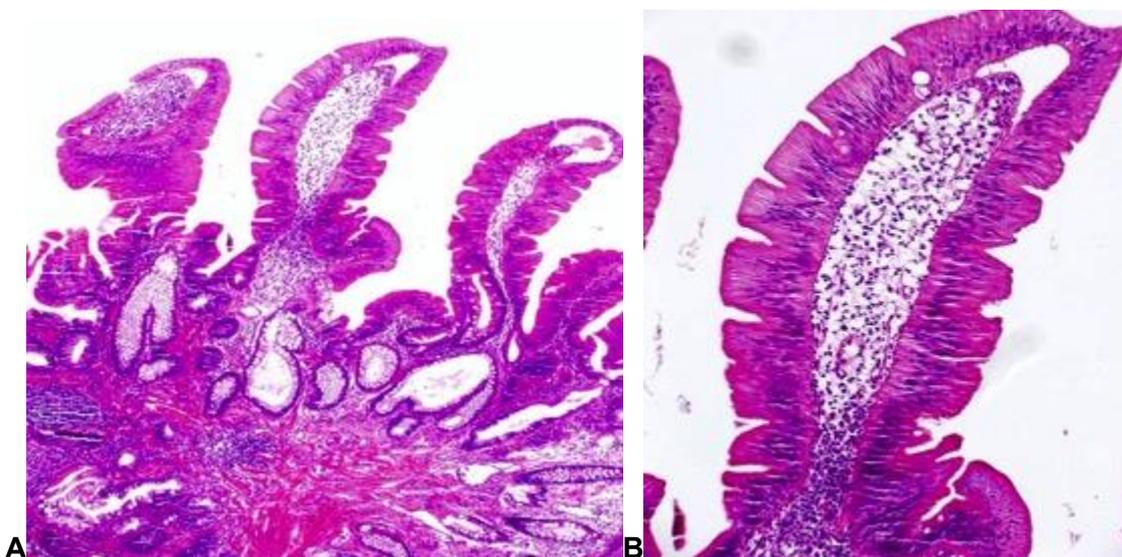


Figura 5 – TSA : padrão de crescimento viliforme, aumento de 40X e coloração pela hematoxilina e eosina (A). TSA: citoplasma eosinófilo, aumento de 100X e coloração pela hematoxilina e eosina (B). Arquivo do Gastrocentro da UNICAMP.

Apesar desta orientação para o diagnóstico, outros especialistas já haviam proposto critérios para o diagnóstico das lesões serrilhadas que diferem dos propostos pela WHO, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico dos SSAs. É fator de confusão que contribui para a grande diferença entre as prevalências dos SSAs em diversos estudos.²⁶

1.4 Carcinogênese

1.4.1 Via “adenoma-carcinoma”

Modelo descrito em 1990, relaciona a evolução dos adenomas convencionais para adenocarcinoma, sendo a via de carcinogênese mais comum¹. É considerada a responsável pela maioria dos carcinomas colorretais e relacionado à evolução dos adenomas convencionais.¹

Ocorrem alterações genéticas de caráter cumulativo, iniciadas com a mutação do gene *APC*. Incluem mutação do gene *KRAS* e deleção cromossômica em alelos dos cromossomos 17p e 18 q que acabam por desencadear a inativação ou perda dos genes supressores tumorais, mais frequentemente o p53. Desde a sua descrição já foi notada que uma parte considerável dos tumores colorretais (50% no primeiro estudo) não apresentavam alterações associadas a esta via carcinogênica.^{1,2,27}

1.4.2 Via serrilhada

Considerada atualmente como responsável por 15 a 35% das neoplasias colorretais nos casos esporádicos, uma vez que a mutação do *APC* está relacionada a 60%.^{28,29}

O estudo desta via começou concomitante à descoberta, reavaliações e reclassificações das lesões serrilhadas. Diferentemente da via relacionada aos adenomas convencionais, sua mais importante característica consiste na ocorrência de alterações no epigenoma (alterações que ocorrem nas células geradas mas não no DNA). Estas desencadeiam outras e levam à evolução para câncer com características moleculares específicas, sendo as mais importantes as a seguir descritas:^{9,11,28,30,31}

- CIMP – H (fenótipo de ilhas metiladas de citosina-guanina alto): situação decorrente da adição de um radical metil na citosina presente nos

agrupamentos densos e repetitivos de citosina e guanina, as ilhas CpG, onde estão presentes regiões promotoras de vários genes, incluindo regiões promotoras de genes de supressão de crescimento e de reparo do DNA (os mais frequentes, os genes *hMLH1*, *hMSH2* e *hMSH6*). Com a ocorrência dessa metilação, o gene torna-se inativo. Fortemente associada a mutações no gene *BRAF*, um oncogene pró-proliferativo e anti-apoptótico. Pode também estar associada a mutação do *KRAS* porém bem menos frequente.

- MSI (instabilidade de microssatélites): desencadeada pela presença de CIMP, causando inativação mais frequentemente do gene *hMLH1* ou do *hMSH2*, responsáveis por corrigir erros de pareamento do DNA. O gene mais comumente silenciado é o *hMLH1*, o que não ocorre nos TSAs, e está associada a uma progressão mais rápida para o câncer.

Ainda não se sabe o que faz com que tais alterações ocorram. Existem muitas dúvidas em relação a ordem de sua ocorrência. Acredita-se que sejam alterações iniciais na evolução do adenoma séssil serrilhado para adenocarcinoma. Propõe-se que comece com a mutação do gene *BRAF* que inibe a apoptose das células epiteliais do cólon e assim promove o surgimento das lesões serrilhadas, mais especificamente o adenoma séssil serrilhado. Estas lesões tendem a causar a metilação das ilhas de CpG e assim, o silenciamento de alguns genes. Se o gene silenciado for o *hMLH1*, ocorrerá a MSI, o que ocorre mais frequentemente nos adenomas séssis serrilhados. Contudo, pode ocorrer o fenótipo CIMP sem a ocorrência de MSI (CIMP + MSS) ou ocorrer CIMP + MSI e CIMP + MSS na mesma lesão, ainda sem explicação para tais ocorrências.^{9,28}

As mutações dos genes *KRAS* e *BRAF* são consideradas mutuamente exclusivas e foram detectadas em lesões classificadas como hiperplásicas, levantando a hipótese de que essas, até então consideradas inócuas, podem ser precursoras dos SSAs ou TSAs e assim, evoluindo para o câncer colorretal. Contudo, as lesões hiperplásicas que apresentam tal características são maiores que 10mm e geralmente localizadas no cólon proximal.^{12,30,31}

As mutações *BRAF* predominam nos SSAs do cólon direito e estão associadas à presença de mais de um pólipó à colonoscopia.³²

Alterações encontradas nos SSAs com displasia são as relacionadas com maior agressividade (presença de CIMP, metilação do *hMLH1* e MSI).^{9,30}

Contrariamente, os TSAs, não estão associados à CIMP e à metilação do *hMLH1* e 25% estão associados a mutação do *KRAS*, sendo então seu padrão de crescimento considerado semelhante ao dos adenomas convencionais embora os passos sequenciais para sua malignação ainda não sejam claros.^{9,28}

1.5 Justificativa

As lesões serrilhadas, principalmente os SSAs, tem em seu diagnóstico um grande desafio tanto para endoscopistas quanto para os patologistas e, associados a isso, despertam grande interesse devido à sua associação com o câncer colorretal esporádico e maior agressividade deste em alguns casos. Além disso, tais lesões, principalmente as do cólon direito, de difícil diagnóstico, podem explicar a ocorrência do câncer de intervalo.

Avaliar sua prevalência, distribuição ao longo do cólon e reto e associações com antecedentes relevantes para o câncer colorretal pode contribuir para acurácia diagnóstica e orientar estratégias diferenciadas em programas de rastreamento.

2.OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar e comparar a prevalência de lesões serrilhadas colorretais diagnosticadas por colonoscopia, antes e depois de 2010.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Correlacionar a presença de SSAs e TSAs com adenomas convencionais, câncer, antecedente familiar de câncer colorretal e antecedentes de pólipos.

3.MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal retrospectivo dos laudos das colonoscopias realizadas no Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas, com resultado positivo para pólipos do cólon e do reto, realizadas entre 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE 36002414.0.0000.5404/ Número do parecer : 804.081). Anexo 1.

3.1 Critérios de inclusão

- Maiores de 18 anos.
- Ressecção total de pelo menos uma lesão com análise histológica.
- Resultado positivo para lesões serrilhadas (HPs, TSAs e SSA), adenomas convencionais (TA, TVA e VA) ou adenocarcinoma no pólipo ou pólipos ressecados.

3.2 Critérios de exclusão

- Portadores de polipose adenomatosa familiar (PAF) , síndrome de Lynch e síndrome da polipose Polipose hiperplásica.
- Laudos com descrição imprecisa.
- Divergência entre laudo e material examinado.
- Exames de revisão com ressecção de lesão residual.

3.3 Coleta e organização dos dados

Busca manual até o ano de 2009, dos resultados histológicos e após, via sistema informatizado.

Obtenção dos laudos dos exames de colonoscopia via sistema de arquivos informatizado próprio do Gastrocentro e análise em conjunto das descrições microscópicas e macroscópicas.

Foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade, indicação do exame, número de lesões por exame e aspectos relativos a cada lesão ressecada, tamanho, localização e aspecto endoscópico.

3.4 Aspectos relacionados ao exame colonoscópico

Todos os exames foram realizados pelo Serviço de Endoscopia e a análise das biópsias pelo Serviço de Anatomia Patológica do Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas.

Foram utilizados os aparelhos das marcas Fujinon® (modelos EC-410LT, EC-590ZWL, EC-490ZW5/L e EC-530FL) e Olympus® (modelos CF-VL, CF-200ZL, CF-201, CF-EL e CFQ-150L).

A qualidade da colonoscopia foi atribuída aos exames que avaliaram atingiram o ceco ou o íleo terminal.

A localização das lesões foi dividida em 2 grupos : cólon proximal (do ceco até a flexura esplênica) e cólon distal e reto (da flexura esplênica até o reto).

Em relação ao tamanho, os pólipos foram dividido em 3 grupos: menores que 10 milímetros (mm), entre 10 e 20mm e maiores que 20mm.

Para a descrição morfológica, empregou-se a Classificação de Paris: pediculados (0-Ip), sésseis (0-Is), superficialmente elevados (0-IIa), planos (0-IIb), levemente deprimidos (0-IIC), escavados (0-III).^{33,34}

3.5 Aspectos histológicos

Exames avaliados por patologistas diferentes, todos ligados ao Serviço de Anatomia Patológica do Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas.

O ano de 2005 marca o início do uso da classificação histológica para as lesões serrilhadas no Serviço onde foi realizado o levantamento e, a partir de 2010, os critérios diagnósticos utilizados foram os definidos pela WHO publicados no mesmo ano.⁹

As lesões foram agrupadas em adenomas convencionais (TA, TVA e VA) e lesões serrilhadas (HP, SSA e TSA).

Não houve revisão do diagnóstico histológico.

3.6 Análise dos dados

As variáveis coletadas foram armazenadas em banco de dados específico do estudo, utilizando o Microsoft Office Excel®.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e estatísticas descritivas das variáveis numéricas com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Para a análise das variáveis qualitativas foi empregado o teste do Qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5% ou $p \leq 0,05$.

O programa utilizado para a análise estatística foi o SPSS versão 16 (Statistical Package for the Sciences - SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

4.RESULTADOS

4.1 Dados Gerais

No período considerado, foram realizadas 12209 colonoscopias, sendo 5082 antes de 2010 e 7127 após. Foram incluídos 2126 exames, referentes a 1772 pacientes.

Dentre os 10083 excluídos, 170 (1,68%) apresentaram descrição imprecisa, não identificando corretamente o número lesões ressecadas ou apresentaram em seu laudo termos como “alguns”, “vários” e “múltiplos” pólipos. Divergências entre laudo e material examinado foram identificadas em 80 exames (0,79%) e os exames de pacientes portadores de síndrome de Lynch e PAF, assim como os exames considerados normais, exames para ressecção de lesão residual e os com resultados histológicos diferentes dos selecionados como critério de inclusão como pólipos inflamatório, hamatomatoso, colite crônica inespecífica não foram contabilizados uma vez que não foi o objetivo do estudo avaliá-los e o banco de dados não foi estruturado para comportá-los. Apenas dois pacientes no período estudado eram portadores de síndrome da polipose hiperplásica.

O total de lesões encontradas foi de 3494 sendo que as lesões serrilhadas foram 1132 (32,4 %).

A média de idades foi de $61,3 \pm 11,5$ anos. Dos 1078 exames (50,7 %) do gênero masculino, a idade média foi de $62,2 \pm 11,3$ anos. No gênero feminino, a idade média foi de $60,35 \pm 11,7$ anos e, em três casos não foi possível identificar o gênero por falta de informações.

4.2 Indicações

Houve grande variação quanto as indicações dos exames em mais de 50% dos casos. História progressiva de câncer colorretal e antecedente pessoal de pólipos do cólon e do reto predominaram entre as indicações dos exames, 15,9% e 15,1%, respectivamente.

Número expressivo de pacientes foram provenientes de uma campanha institucional de prevenção do câncer colorretal que iniciou-se no segundo semestre de 2011 (6,2%).

A distribuição entre todas as indicações dos exames e suas proporções seguem detalhadas na Figura 6:

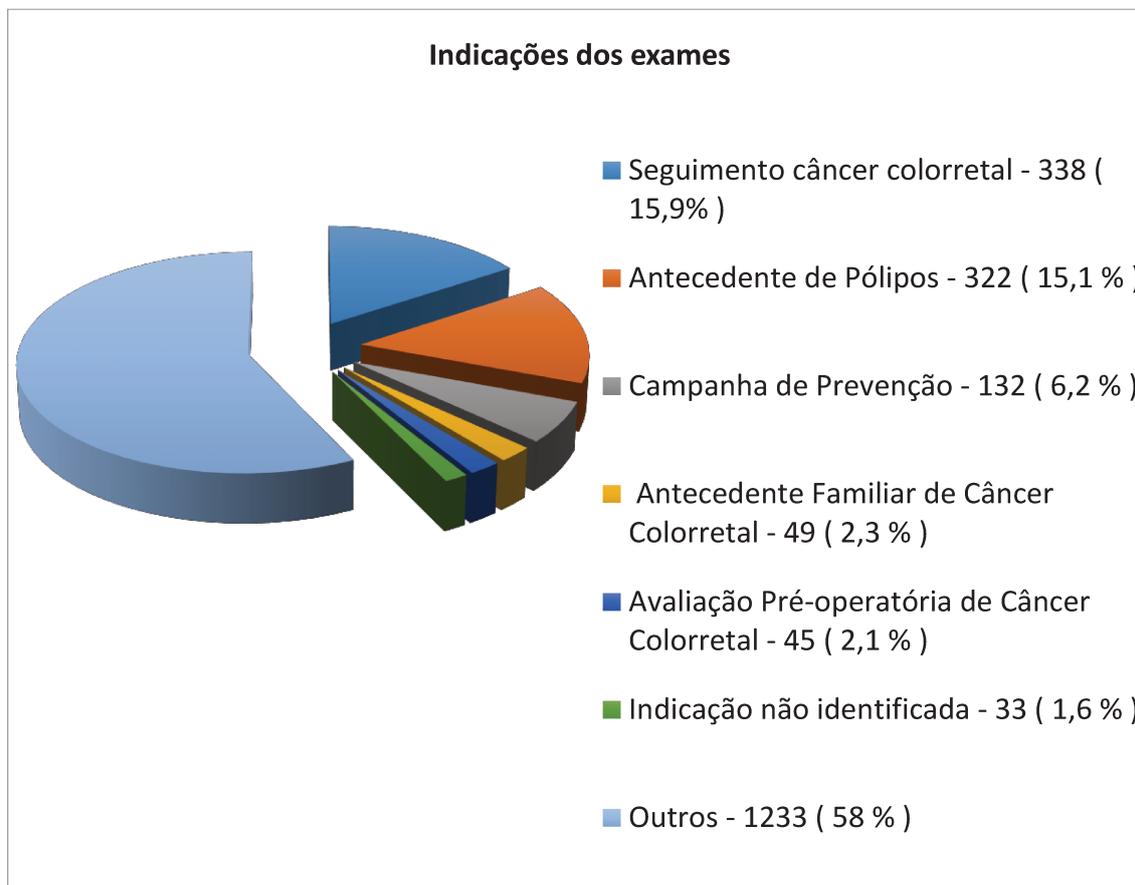


Figura 6 – Distribuição das indicações dos exames.

4.3 Achados histológicos

Do total das 3494 lesões, 2085 (59,7%) eram adenomas tubulares, 1089 (31,2%) pólipos hiperplásicos, 217 (6,2%) adenomas túbulo-vilosos, 46 (1,3%) adenocarcinomas, 22 (0,6%) adenomas sésseis serrilhados, 21 (0,6%) adenomas serrilhados tradicionais e 14 (0,4%) adenomas vilosos.

O total de lesões serrilhadas analisadas foi 1132 (32,4% do total de lesões estudadas) sendo 1089 (96,2%) os pólipos hiperplásicos, 22 (1,9%) adenomas sésseis serrilhados e 21 (1,8%) adenomas serrilhados tradicionais.

4.4 Achados endoscópicos

A avaliação de todo o cólon e reto foi possível em 2006 (94,4%) exames.

A presença de câncer sincrônico foi de 3,7% (79).

O número médio de lesões encontradas por colonoscopia foi de 1,65 (1 – 13), sendo que 761 (35,8%) apresentaram mais de uma lesão avaliada.

Em 42 exames que tiveram pelo menos uma lesão encontrada e ressecada (2%), houve identificação de neoplasia intraepitelial (TA , TVA ou VA) sem ressecção e 109 (5,1%) com descrição macroscópica de pólipos sem ressecção ou biópsia.

Analisando-se somente as 1132 lesões serrilhadas encontradas, com ênfase nos SSAs e TSAs, obteve-se os seguintes dados macroscópicos abaixo descritos:

- LOCALIZAÇÃO: a predominante nos SSAs foi no cólon proximal (21 – 95,4%) e apenas um foi encontrado no cólon distal e reto (4,6 %); já os TSAs se encontraram no cólon distal e reto (13 – 61,9%) e em menor número, no cólon proximal (7 – 33,3%). Um TSA não teve sua localização descrita. Os HPs foram descritos em ambas localizações, com predomínio no cólon distal e reto (709 – 65,10%). Figuras 7 e 8.

- ASPECTO MACROSCÓPICO (CLASSIFICAÇÃO DE PARIS): as lesões sésseis se apresentaram como SSAs em 13 (59%) e como TSAs em 17 (80,9%); lesões superficialmente elevadas foram descritas em 9 (40,9%) SSAs e em um TSA e lesões pediculadas foram descritas em TSAs em dois casos. Um exame com resultado de TSA não apresentou descrição macroscópica.

- TAMANHO: 15 (68,2 %) SSAs eram menores que 10mm e 7 (31,8 %) mediam entre 10 e 20mm; 12 (57,1%) TSAs eram menores que 10mm, 5 (23,8%) entre 10 e 20mm, uma maior que 20mm e outras três não tiveram descrição do tamanho. Figuras 7 e 8.

Como achado adicional, deve-se ressaltar a presença de 21 pólipos diagnosticados como HPs , maiores que 10mm presentes no cólon proximal.

4.5 Associações entre SSAs e TSAs

- **IDADE:** a idade média dos pacientes com SSAs foi de $62 \pm 12,1$ anos e a dos com TSAs $60,2 \pm 16,6$ anos.

- **GÊNERO:** uma mulher apresentou SSA e TSA no mesmo exame; 12 exames com SSAs foram em homens, e 11 exames com TSAs em mulheres;

- **INDICAÇÃO:** em oito pacientes, foi para seguimento pós-operatório de câncer colorretal, quatro com SSAs e quatro com TSAs. Dois pacientes com SSAs tinham câncer sincrônico. Antecedente de pólipos colorretal foi encontrado em dois exames com SSA e em seis que apresentaram TSA e nenhum paciente que apresentou SSA ou TSA tinha antecedente familiar de câncer colorretal.

- **LOCALIZAÇÃO E TAMANHO:** SSAs entre 10 e 20mm foram encontrados apenas no cólon proximal (7 – 31,7%) e a maioria dos menores que 10mm (14 – 63,6%) também foram encontrados nessa localização. Um SSA foi encontrado no cólon distal e reto e tinha menos que 10mm. Quase metade dos TSAs eram menores que 10mm e se localizavam no cólon distal (9 – 42,9%). Os outros três TSAs menores que 10mm se localizavam no cólon proximal. Os pólipos que mediam entre 10 e 20mm se dividiram entre as duas localizações cólon proximal e sigmoide e reto (três no cólon proximal e duas lesões no distal) e o único maior que 20mm foi encontrado no cólon distal – Figuras 7 e 8.

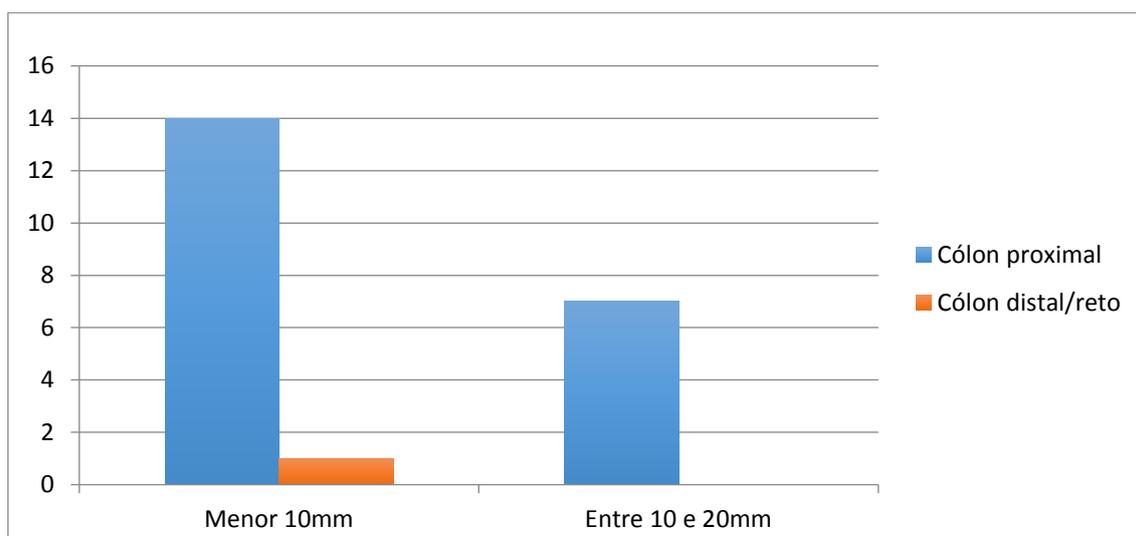


Figura 7 – Número de SSAs distribuídos pelo seu tamanho e localização.

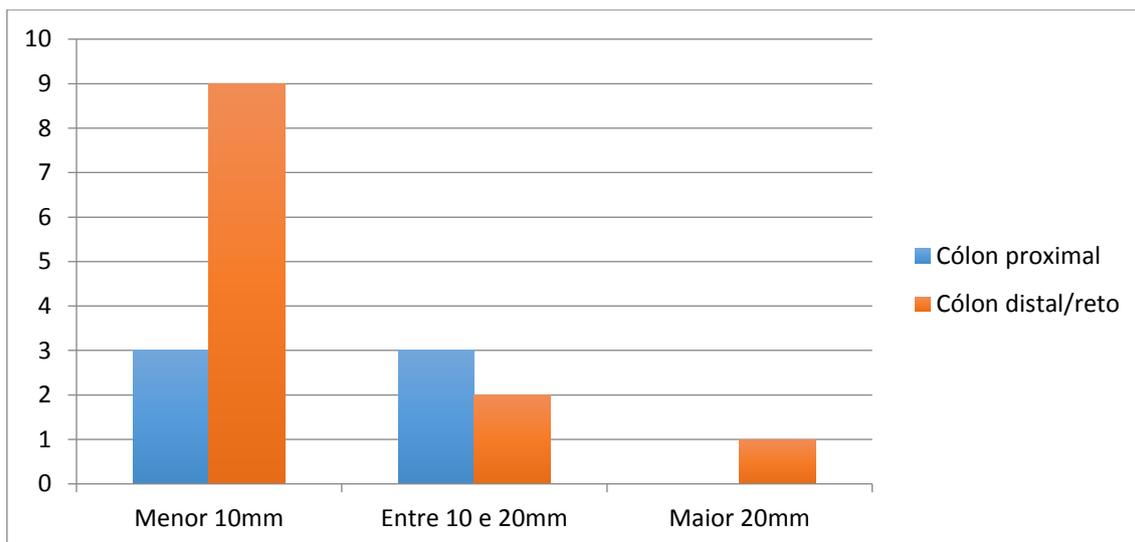


Figura 8 – Número de TSAs distribuídos pelo seu tamanho e localização.

* 3 lesões não tiveram o tamanho descrito.

- **ADENOMAS CONVENCIONAIS:** presença de adenoma tubular em 12 exames com SSA e em seis com TSA, com adenoma túbulo-viloso em apenas um exame que apresentou SSA. Neste também ocorreu diagnóstico de adenoma tubular sincrônico. Nenhum SSA ou TSA apresentou-se associado à presença de adenoma viloso.

- **LESÕES SERRILHADAS:** Com pólipos hiperplásicos, cinco exames apresentaram concomitantemente SSA e quatro TSAs. Um paciente submetido à colectomia total, apresentou três TSAs no reto e, no mesmo exame e outros dois pacientes também apresentaram mais de uma lesão serrilhada no mesmo exame (um com dois TSAs, com antecedente pessoal de câncer colorretal, e o outro, com um TSA e um SSA, sem antecedentes relevantes ou achados concomitantes ao exame).

Ainda em relação aos exames com achados de SSAs ou TSAs, apenas dois exames ocorreram em um mesmo paciente sendo o intervalo maior que 6 meses e a associação com câncer foi vista em dois exames com SSA (adenocarcinoma do descendente e outro do reto) e em um com TSA (adenocarcinoma do reto).

4.6 Prevalência dos SSAs e TSAs

A prevalência dos SSAs e TSAs diagnosticados ao longo dos anos compreendidos no período estudado teve grande variação com aumento nos últimos cinco anos, como evidenciado nas figuras a seguir:

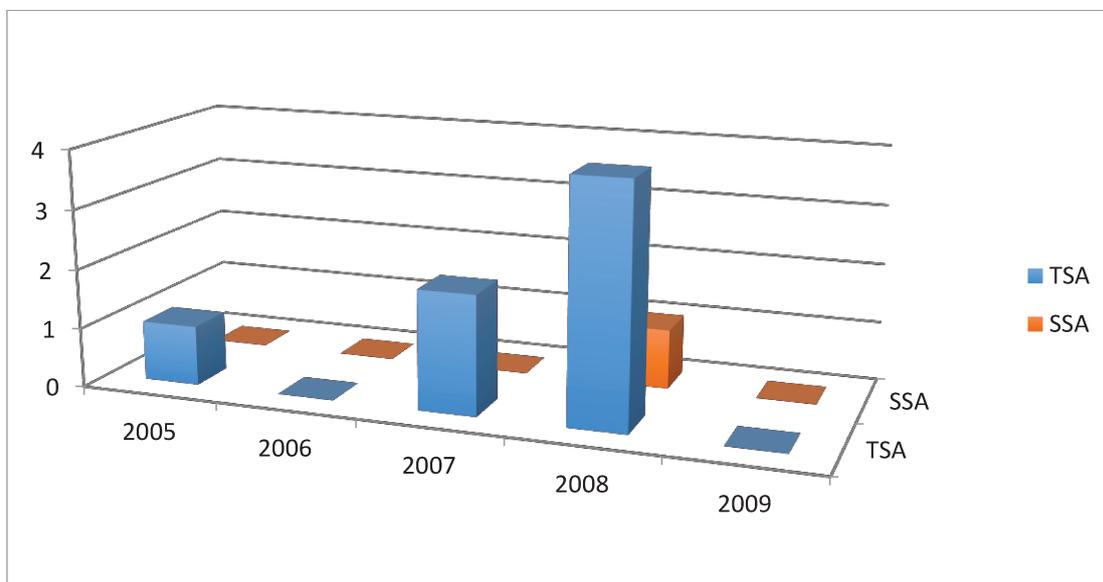


Figura 9: Prevalência dos SSAs e TSAs de 2005 a 2009 (número de lesões diagnosticadas a cada ano).

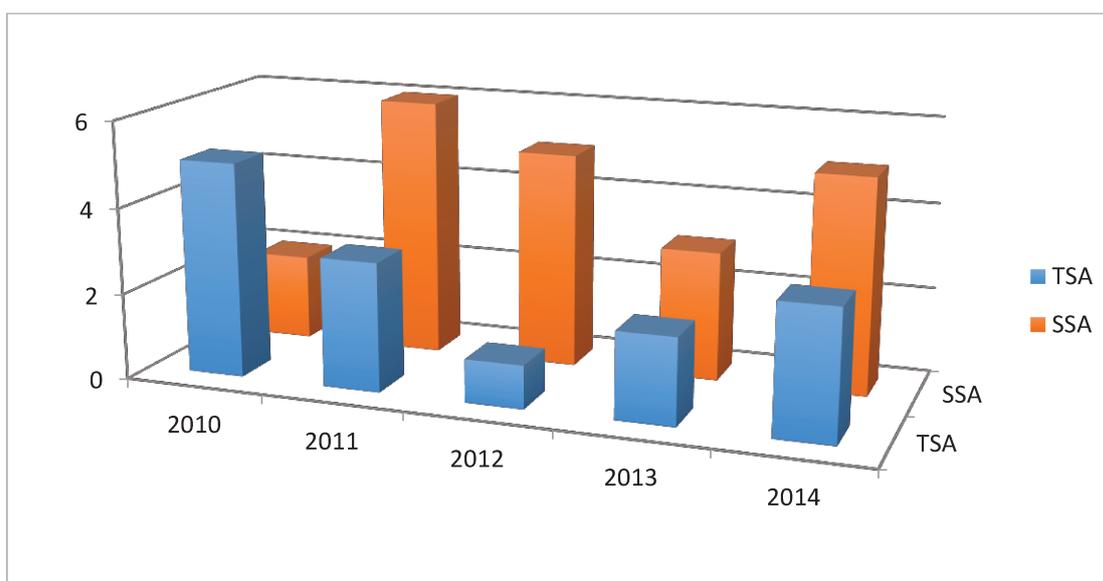


Figura 10: Prevalência dos SSAs e TSAs de 2010 a 2014 (número de lesões diagnosticadas a cada ano).

Os anos de 2006 e 2009 não apresentaram diagnósticos de SSAs ou TSAs. Em 2005 e 2007 foram os anos com menor número de lesões

diagnosticadas, um SSA e dois TSAs respectivamente. A partir de 2010, aumentou o número de diagnósticos com média de sete lesões diagnosticadas por ano.

Nos primeiros anos de diagnósticos das lesões serrilhadas os compreendidos entre 2005 e 2009, foram realizados 745 exames que fizeram parte deste levantamento. Nos anos posteriores, foram realizados 1381, mostrando que houve entre esses anos um aumento significativo no número de exames realizados ($p < 0,001$) – Anexo 2.

A frequência dos exames com diagnósticos de SSAs ou TSAs entre 2005 e 2009 foi de 2 com SSAs e 7 com TSAs e entre 2010 e 2015, 20 com SSAs e 11 com TSAs e quando comparadas, também apresentam aumento significativo nas suas frequências nos cinco anos mais recentes ($p < 0,001$). Anexo 2.

Comparando-se as frequências relativas dos exames com diagnóstico de TSAs e SSAs até 2009 e nos anos posteriores a este, tem-se 0,8% para o primeiro quinquênio e 2,3% para o segundo.

5.DISCUSSÃO

Há grande diferença entre dados na literatura no que diz respeito a prevalência e dos tipos de lesões serrilhadas.^{9,10,15,18,35,36}

O presente estudo também apresenta alguns dados divergentes.

Nesta casuística, analisando-se as lesões serrilhadas com os adenomas, a prevalência dos pólipos hiperplásicos apresenta-se como o esperado (um terço do total de pólipos). Porém, quando analisados somente em relação às lesões serrilhadas, constituem a maioria (96,2 %). Esse valor é superior ao encontrado na literatura, embora os demais trabalhos os coloquem também como os mais frequentes (75% de todos os serrilhados).^{9,13,26}

Nesta casuística, a discrepância em relação à ocorrência de SSAs foi maior, uma vez que a prevalência foi de 0,6% e, portanto, próxima aos menores valores descritos na literatura (0,1 a 14,7%) em relação a todos os pólipos encontrados no cólon. Quando analisados somente entre os serrilhados, ficaram abaixo dos valores encontrados na literatura. Estima-se que correspondam até 25% do total das lesões serrilhadas enquanto nesta casuística, foi de 1,9%.^{9,11,19,36}

Já os TSAs, considerados raros, apresentaram-se em número dentro do esperado.^{9,14,18,19}

Essa grande diferença entre a prevalência entre os HPs e SSAs, no caso deste estudo, pode ser justificada pelo período do diagnóstico. Até o ano de 2003, não havia a definição dos SSAs que, neste ano, receberam essa classificação e também dos TSAs sendo que o argumento principal para uma nova classificação foi a de que lesões que não HPs estavam sendo diagnosticadas como tais.¹⁰ Ainda até 2003, haviam outras classificações, baseadas no estudo pioneiro de Longacre e Fenoglio-Preiser de 1990⁸, onde começa a diferenciação das lesões serrilhadas. Posteriormente, estudos que avaliavam não somente SSAs, apresentaram prevalência mais alta dessas lesões devido à realização de revisão histológica.^{15,16,19,26}

Ainda em relação à histologia, a diferença entre os critérios para o diagnósticos dos SSAs pode ser fator de confusão e colaboraram para as

diferentes prevalências nos estudos. A principal diferença em questão seria relativa ao número de criptas com alterações suficientes para o diagnóstico. Enquanto alguns estudos utilizam os critérios definidos por Torlakovic et al¹⁰, outros seguem as orientações da WHO.^{9,15,32,36}

Um achado adicional, relacionado com a presença de poucos pólipos hiperplásicos maiores que 10mm no cólon proximal pode estar relacionado a essa dificuldade diagnóstica. Pode acrescentar-se, a falta de informação dada ao patologista sobre a suspeição e melhor descrição macroscópica, fator fundamental para ajudar no diagnóstico histológico.

O fato de que os aspectos histológicos dos SSAs podem ser confundidos como HPs, poderia justificar a baixa prevalência dos SSAs em relação aos HPs. Além disso, não se pode deixar de relatar a dificuldade diagnóstica dos SSAs durante as colonoscopias, devido as suas características endoscópicas, fato que pode contribuir para sua menor prevalência.

Contribuiu também para essa diferença o desenho do estudo pois trata-se de um estudo retrospectivo. Assim, não houve seleção dos examinadores, tanto em relação aos aspectos histológicos quanto aos endoscópicos embora tenha sido realizado em um centro de referência em doenças do Trato Gastrointestinal. Considera-se relevante também o fato de não ter sido realizada revisão histológica.

Embora tenham ocorrido diferenças com os dados da literatura em relação à prevalência dos SSAs, o mesmo não pode ser dito em relação a sua localização. Os SSAs apresentaram-se mais frequentemente no cólon proximal assim como seu aspecto, sésseis e/ou plano-elevadas, são compatíveis com a literatura. Apenas um SSA foi diagnosticado cólon distal, fato compatível com descrições já consagradas.^{9,37} Já quanto aos TSAs, a grande maioria se encontrava no cólon distal, de acordo com os relatos da literatura.

Com relação aos aspectos endoscópicos pela Classificação de Paris, o predomínio foi de lesões sésseis, sendo apenas uma delas plano-elevada. Tal fato faz retornar a hipótese de que lesões podem ter passado despercebidas à colonoscopia colaborando assim para a baixa prevalência destes. Outro fato importante, relacionado aos exames que pode ter

colaborado para a baixa prevalência dos SSAs, é que não foram utilizados rotineiramente o uso de corantes no cólon proximal e não há relatos sobre a realização da mesma nos exames com detecção de SSAs ou HPs maiores que 10mm no cólon proximal, ação com importante papel no auxílio do diagnóstico sobretudo dos SSAs.^{13,20}

A diferença entre prevalência das lesões serrilhadas encontradas no presente estudo com os dados da literatura e também algumas divergências quanto ao aspecto macroscópico, levantam o questionamento sobre a qualidade dos diagnósticos e se houve melhoria associada a maior experiência dos endoscopistas e patologistas. Segundo Payne et al³⁸, existe associação entre índice de ressecção de adenomas e diagnóstico de lesões serrilhadas. Assim, o exame endoscópico realizado por médicos mais experientes, com índice de ressecção de adenomas de 30%, será acompanhada por mais detecção de serrilhados.

Como meio de avaliação de uma melhoria na detecção das lesões serrilhadas, optou-se por uma comparação realizada entre os anos anteriores e posteriores aos critérios definidos pela WHO, acreditando-se que a aplicação desses critérios histológicos levariam a um aumento na sua prevalência. No período que o estudo analisa, houve, realmente, um aumento no número de SSAs e TSAs diagnosticados nos últimos cinco anos.

Não foi possível avaliar se houve interferência nos resultados devido à qualidade dos exames pois a mesma teve sua avaliação prejudicada devido a ausência de dados sobre o preparo e o índice de ressecção de adenomas entre os endoscopistas envolvidos. Contudo, o alto número de exames com avaliação do ceco em mais de 90%, pode agregar algum valor a qualidade dos exames desta casuística.

Com relação a faixa etária e prevalência de SSAs e TSAs, os dados deste estudo são semelhantes aos encontrados na literatura. Deve salientar-se que exames de rastreamento de câncer colorretal assim como as demais indicações de colonoscopias ocorrem, em sua maioria, após os 50 anos de idade.

A análise de correlações dos achados secundários pode ter resultados não compatíveis com a literatura devido a baixa prevalência dos SSAs e sua similaridade com a prevalência dos TSAs e assim, foi optado pela aplicação apenas de análise descritiva.

O Serviço onde foram coletados os dados deste estudo, é um dos centros de referência da região para tratamento do câncer colorretal e DII. Os pacientes submetidos à colonoscopias têm, em sua maioria, fatores de risco para desenvolvimento de lesões precursoras ou desenvolvimento do câncer colorretal como mostram os dados relativos às indicações. Por outro lado, os dados existentes na literatura dizem respeito, em sua maioria, a exames de rastreamento e foram realizados em pacientes assintomáticos.^{39,40,41,42} Fato interessante, foi o de que nenhum paciente desta casuística apresentava antecedente familiar de câncer colorretal e apenas oito (20,5%) de todos os 39 pacientes com SSAs ou TSAs apresentavam antecedente pessoal de pólipos e desses, seis (33,9%) eram pacientes portadores de TSAs.

A fraca associação entre adenomas convencionais e lesões serrilhadas poderia em tese, dificultar o diagnóstico de lesões serrilhadas em programas de prevenção, uma vez que os critérios atualmente utilizados para indicar o momento do exame e seu intervalo, não podem ser alterados em decorrência da baixa ocorrência de lesões serrilhadas.

Aspecto relevante no presente estudo é a associação de lesões sincrônicas de vias moleculares diferentes. Observou-se que a ocorrência simultânea de adenomas convencionais e TSAs ou SSAs foi de 48,7%. Dentre os pacientes com antecedente de adenomas convencionais, o diagnóstico de serrilhados esteve presente em apenas dois pacientes com SSAs. Dados da literatura evidenciam que a presença de adenomas convencionais e lesões serrilhadas não é comum.⁴¹ Com relação à localização das lesões sincrônicas, não se evidencia associação de adenomas convencionais nos segmentos distais com maior ocorrência de lesões serrilhadas nos seguimentos proximais.^{42,43} E, em relação ainda às lesões sincrônicas, a ocorrência de lesões serrilhadas é mais frequente entre os SSAs, porém, não em TSAs. No presente estudo, a condição de SSAs associados a SSAs ou TSAs ocorreu apenas em um caso enquanto dois pacientes apresentaram mais de um TSA

ao exame, fato incomum em pacientes não portadores de síndrome da polipose hiperplásica.⁴⁴

A ocorrência lesões serrilhadas e adenocarcinoma esteve presente em três casos. Dentre os pacientes com acompanhamento pós-operatório de câncer colorretal, em oito, 2,36% do total de pacientes, foram identificadas lesões serrilhadas metacrônicas. Contudo, é difícil explicar esses dados, uma vez que as vias de origem dos tumores podem ser diferentes e seria necessário o estudo das alterações moleculares, o que não foi o objetivo deste estudo.

Considerando-se a associação entre o câncer colorretal e as duas principais vias da carcinogênese, os adenomas tradicionais e lesões serrilhadas, foram estabelecidas orientações quanto ao seguimento pós ressecção e manejo das lesões associadas ao câncer. As lesões serrilhadas, particularmente os SSAs maiores ou igual a 10mm, já recebem atenção especial e inclusive com intervalos de seguimento mais curtos e diferentes dos adenomas convencionais.^{45,46,47,48}

Diante do exposto, temos como resultado do presente estudo a constatação de que a prevalência das lesões serrilhadas difere da literatura em alguns pontos, apresentando maior número de pólipos hiperplásicos e distribuições muito semelhantes entre os SSAs e TSAs. Os testes de avaliação do aumento do número de exames realizados e do aumento do número de lesões serrilhadas diagnosticadas foram significativos. Houve aumento na frequência relativa das lesões serrilhadas e aumento no diagnósticos das lesões serrilhadas após 2010. Portadores de TSAs e SSAs apresentaram achados concomitantes de outros pólipos serrilhados ou convencionais e de adenocarcinoma assim como antecedentes de câncer colorretal e de pólipos.

O presente estudo, apesar de apresentar limitações quanto ao fato de ser uma análise retrospectiva, trata-se da avaliação da casuística de um centro de referência em doenças do trato gastrointestinal, fato que pode ajudar a estabelecer estratégias de diagnóstico e rastreamento. A evidência de que o aumento no conhecimento sobre as lesões serrilhadas e sua padronização

levou a um maior diagnóstico associado aos achados concomitantes às lesões e suas indicações, pode auxiliar na atualização de tais estratégias.

6.CONCLUSÃO

1- Houve aumento da prevalência das lesões serrilhadas depois de 2010.

2- A associação sincrônica de SSAs, TSAs e adenomas foi de 48,7%.

3- A ocorrência de SSAs, TSAs e antecedente de câncer colorretal foi de 2,36%.

4- Em pacientes com diagnóstico prévio de pólipos, a ocorrência de SSAs foi de 0,62% (dois pacientes).

5- Não foram identificadas lesões serrilhadas em indivíduos com antecedente familiar de câncer colorretal.

7.REFERÊNCIAS

1. Morson BC . Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. Br J Surg. 1968;55:725-31.
2. Vogelstein B, Fearon ER. A Genetic model for colorretctal tumorigenesis. Cell.1990;61:759-67.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Eng J Med.1993;329:1977-81.
4. Assis RVBF. Tracking and surveillance of colorectal: guidelines world. GED gastroenterol.endosc.dig.2011;30(2):62-74.
5. Winawer SJ, Zauber, AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy after polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on colorectal câncer and the American Cancer Society. Cancer J Clin. 2006;56:143-59.
6. Provenzale D, Jaspetrson K, Ahnen DJ, Aslanian H, Brady T, Cannon JA, et al. Colorectal câncer screening, Version 1.2015. Feature updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):959-68.
7. Choi KEY, Appelman HD. A historical perspective and exposé on serrated polyps of the colorectum. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:1079-84.
8. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed Hyperplastic Adenomatous Polyps/Serrated Adenomas: A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Sur Pathol.1990;14(6):524-37.
9. Snover D, Ahnen D, Burt R, Rea O. Serrated polyps of the colon and rectum anda serrated polyposis: WHO classification of tumors. In Pathology and genetics. Tumors of disgestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010;160-5.
10. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. Am J Surg Pathol. 2003;27(1):65-81.

11. Huang C, Faraye FA, Yang S, O'Brien MJ. The clinical significance of serrated polyps. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:229-38.
12. Yang S, Farraye FA, Marck C, Posnik O, O'Brien MJ. BRAF mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1452-59.
13. Bordaçahar B, Baret M, Terris B, Dhooge M, Dreanic J, Prat F, et al. Sessile serrated adenoma: from identification to resection. *Digest Liv Dis*. 2015; 47:95-102.
14. Lu FI, Niekerk DWV, Owen D, Tha SPL, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7):927-34.
15. Abdekjawas K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, Cummings OW, Snover DC, Rex DK. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experience pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3)517-24.
16. Lu FI, Niekerk DWV, Owen D, Tha SPL, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7):927-34.
17. Rustag T, Rangasamy P, Myers M, Sanders M, Vaziri H, Wu GY, et al. Sessile serrated adenomas in the proximal colon are likely to be flat, large and occur in the smokers. *W J Gastroenterol*. 2013;19(32):5271-7.
18. Kim HY, Kim SM, Seo JH, Parl EH, Kim N, Lee DH. Age-specific prevalence of serrated lesions and their subtypes by screening colonoscopy: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:82.
19. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M, Fujishima, M. Serrated adenoma of the colorectum: Colonoscopy and histologic features. *Gastroint Endosc*. 1999;49:736-42.

20. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomized two-centre trial. *Gut* 2011;60:485-90.
21. Morita T, Tamura S, Miyazaki J, Higashidani Y, Onishi S. Evaluation of endoscopic and histopathological Features of serrated adenomas of the colon. *Endoscopy*.2001;33(9):761-5.
22. Jamarillo E, Tamura S, Mitomi H. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon. *Endoscopy*. 2005;37:254-60.
23. Anderson JC, Butterly LF. Colonoscopy: quality indicators. *Clin T Gastroenterol*. 2015;6,e77.
24. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:42-6.
25. Odze RD, Batts K, Goldenstein N, Hamilton S, Jass J, O'Brien M et al. Interobserver variability in the diagnosis of hyperplastic and serrated colonic polyps. *Mod Pathol*. 2007;20;Supll 2:125^A.
26. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Cloustron A, Wockner L, et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):158-66.
27. Volgenstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319:525-32.
28. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011;42:1-10.
29. Yamane L, Neto CS, Reis RM, Guimarães DP. Serrated payhway in colorectal carcinogenesis. *Worl J Gastroenterol*. 2014;20(10):2634-40.
30. Jass JR, Whitehall VLJ, Young J, Legett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterol*. 2002;123:862-76.

31. Boland RC, Ajay G. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterol.* 2010;138:2073-87.
32. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VLJ, Pike T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterol.* 2006;131:1400-7.
33. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest endosc.* 2003; 58(Suppl 6):S3-43.
34. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of superficial neoplastic lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy.* 2005;37:570-8.
35. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathol.* 2005;47:32-40.
36. Cao HL, Chen X, Du SC, Song WJ, Wang WQ, Xu MQ, et al. Detection rate, distribution, clinical and pathological features of colorectal serrated polyps. *Clin Med Jr.* 2016;129(20):2427-33.
37. Ponugoti P, Lin J, Odze R, Snover D, Kahi C, Rex DK. Prevalence of sessile serrated adenoma/polyp in hyperplastic appearing diminutive rectosigmoid polyps. *Gastrointest Endosc.* 2016;doi:10.1016/j.gie.2016.10.022.
38. Payne SR, Church TR, Wandell M, Rosh T, Osborn N, Snover, et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1119:26.
39. Li D, Jin CJ, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiate T, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2009;114:695-702.
40. Buda BD, Bona MB, Dotti I, Piselli P, Zabeo E, Barbazzar, et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time

colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3,6e;doi:10.1038/ctg.2011.5.

41. Macaron C, Honga TV, Lopez R, Pai RK, Burke CA. Risk of metachronous polyps in individuals with serrated polyps. *Dis Col Rectum.* 2015;58(8):762-68.

42. Kahi CJ, Vemulapalli KC, Snover DC, Jawad KHA, Cummings OW, Rex DK. Findings in the distal colorectum are not associated with proximal advanced serrated lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:345-51.

43. Lazarus R, Junttila OL, Kartturnen TJ, Makinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:349-59.

44. Pai RK, Hart J, Noffisinger. Sessile serrated adenomas strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients. *Histopathol.* 2010;56:581-88.

45. Strum WB. Colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1065-75.

46. Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointes Endosc.* 2013;77(6):858-71.

47. Crockett SD, Snover DC, Ahnen DJ, Baron J. Sessile serrated adenomas: an evidence-based guide to management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:11-26.

48. Xiangsheng F, Yali Z. Screening, management and surveillance for the sessile serrated adenomas/polyps. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1275-85.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)		Plataforma Brasil										
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DOS PÓLIPOS SERRILHADOS NOS PACIENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA DIAGNÓSTICA E EM PORTADORES DE NEOPLASIAS COLORRETAIS												
Pesquisador: Priscilla de Sene Portel Oliveira												
Área Temática:												
Versão: i												
CAAE: 36002414.0.0000.5404												
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 804.081												
Data da Relatoria: 23/09/2014												
Apresentação do Projeto:												
<p>Introdução: A importância do diagnóstico endoscópico e domínio do manejo das lesões neoplásicas benignas está associada à prevenção e melhor conhecimento do comportamento biológico do adenocarcinoma colorretal. Esta lesão apresenta aumento em sua incidência e alta mortalidade, apesar de sua origem em lesões benignas na maioria dos casos. Estima-se nos EUA 150.000 novos casos/ano. Na região Sudeste do Brasil é a segunda neoplasia mais frequente com 46,2 casos por 100.000 habitantes. O conhecimento da sequência adenoma-carcinoma colorretal é bem estabelecido e decorre de várias mutações que iniciam – se a partir do gene APC. Deste advêm as orientações sobre prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento pós-operatório e identificação de fatores de risco, seguimento e conduta diante dessas lesões no cólon e reto. Contudo, em 1990 houve a descrição histopatológica de lesões que não se enquadravam nos padrões conhecidos até então, e em 2005 foram melhor caracterizadas como adenomas sésseis serrilhados, de comportamento biológico distinto dos adenomas tubulares. Sabe-se hoje que as lesões serrilhadas apresentam menor tempo de evolução para o adenocarcinoma, e a identificação de sua real incidência pode alterar as condutas de prevenção e acompanhamento. Porém, tais pólipos são de difícil identificação endoscópica, uma vez que apresentam coloração semelhante à mucosa adjacente, recobertos por muco e sésseis. A análise microscópica toma-se</p>												
<table border="1"> <tr> <td>Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo		UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187		E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887											
Bairro: Barão Geraldo												
UF: SP	Município: CAMPINAS											
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187											
	E-mail: cep@fcm.unicamp.br											
Página 01 de 05												

continuação do Parecer: 804.081

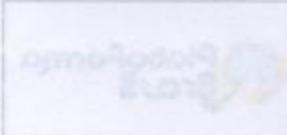
diffícil devido à menor prevalência e à particularidades das lesões, com vários subtipos. Caracterizam-se por alteração na arquitetura de seu compartimento epitelial que formam padrões "em serra/serrote" ou em "estrela". Finalmente, notou-se que pólipos previamente conhecidos, os denominados hiperplásicos, também apresentam tais características. Em 2010, a Organização Mundial da Saúde promoveu a classificação de tais lesões e seus subtipos em: Pólipos Hiperplásicos (HPs), Adenomas/Pólipos Sésseis Serrilhados (SSAs/Ps) e Adenomas Serrilhados Tradicionais (TSAs). Os HPs foram classificados em subtipos porém a relevância na prática clínica desses ainda é desconhecida. Muitas das alterações histológicas são tênues, os SSAs/Ps podem ter áreas de HPs, e pressupõe-se que lesões previamente classificadas como pólipos hiperplásicos sejam, na verdade, adenomas serrilhados.

Apesar dessas dificuldades, atualmente se tem o conhecimento de que essas lesões também diferem entre si na macroscopia e localização, o que tem levantado questões sobre como manejá-las. Os HPs são os mais comuns, perfazendo 75% dos pólipos serrilhados, são sésseis, de 1-5mm, de localização predominante nos segmentos distais. Os SSAs/Ps são mais comuns no cólon proximal, maiores que 5mm e geralmente ficam cobertos de muco, dificultando sua identificação. Os TSAs são muito menos comuns que os demais e se localizam nos segmentos distais, sendo geralmente mais avermelhados que os demais. Dentre as 03 lesões, os SSAs/Ps foram associadas a alterações moleculares que trazem consigo uma maior agressividade no comportamento da neoplasia se essa instalada. Ainda um subtipo dos Pólipos hiperplásicos podem apresentar essas mesmas alterações porém sem riscos para maior agressividade de neoplasia associada. Estima-se atualmente, que os pólipos serrilhados são responsáveis por 30% das neoplasias colorretais e isso, somado ao conhecimento de sua maior agressividade quando instalada, denotam a importância do conhecimento de tais lesões.

hipótese: Acredita-se que a incidência seja semelhante à da literatura, porém com menor ocorrência nos anos iniciais de análise desta casuística devido à inexperiência do examinador e falta de padronização dos critérios diagnósticos histopatológicos.

Metodologia Proposta: Estudo retrospectivo com análise de todos os pólipos encontrados em colonoscopias realizadas de primeiro de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014, no Gastrocentro (FCM-UNICAMP). Os dados coletados serão originários dos laudos das colonoscopias e do resultado do exame anatomopatológico dos pólipos. O acesso a esses arquivos se dará por meio do banco de dados do próprio Gastrocentro, sendo este digital para as colonoscopias e arquivo do laboratório de Patologia e digital para os laudos anatomopatológicos. Serão analisados idade, sexo, indicação do exame, morfologia e topografia dos pólipos e diagnóstico

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)											
Continuação do Parecer: 804.081												
anatomopatológico.												
Critério de Inclusão: Todos os pólipos diagnosticados em pacientes de ambos os sexos e idade superior a 18 anos serão analisados.												
Critério de Exclusão: Serão excluídos pacientes com diagnóstico de doenças ou síndromes polipóides bem definidas (Polipose Adenomatosa Familiar, Síndrome de Peutz-Jeghers) e de Doença Inflamatória Intestinal.												
Metodologia de Análise de Dados: Estudo retrospectivo com análise de todos os pólipos encontrados em colonoscopias realizadas de primeiro de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014, no Gastrocentro (FCM-UNICAMP). Os dados coletados serão originários dos laudos das colonoscopias e do resultado do exame anatomopatológico dos pólipos. O acesso a esses arquivos se dará por meio do banco de dados do próprio Gastrocentro, sendo este digital para as colonoscopias e arquivo do laboratório de Patologia e digital para os laudos anatomopatológicos. Todos os pólipos diagnosticados em pacientes de ambos os sexos e idade superior a 18 anos serão analisados. Serão excluídos pacientes com diagnóstico de doenças ou síndromes polipóides bem definidas (Polipose Adenomatosa Familiar, Síndrome de Peutz-Jeghers) e de Doença Inflamatória Intestinal. Serão analisados idade, sexo, indicação do exame, morfologia e topografia dos pólipos e diagnóstico anatomopatológico. Com previsão de completar a pesquisa em 01 ano, aplicaremos o seguinte cronograma: 1. De Janeiro a Julho de 2015: coleta dos dados. 2. Agosto de 2015: organização dos dados e análise estatística. 3. Outubro a Dezembro de 2015: atualização da literatura, publicação e redação final da dissertação.												
Desfecho Primário: Acredita-se que a incidência seja semelhante à da literatura, porém com menor ocorrência nos anos iniciais de análise desta casuística devido à inexperiência do examinador e falta de padronização dos critérios diagnósticos histopatológicos.												
Objetivo da Pesquisa:												
Objetivo Primário: Avaliar a incidência de adenomas serrilhados ao longo do período de análise, frequência em relação aos adenomas tubulares, caracterização macroscópica e correlação com aspectos microscópicos e características clínicas dos pacientes.												
Avaliação dos Riscos e Benefícios:												
Riscos: Tratando-se de um estudo retrospectivo, não foram identificados riscos.												
Benefícios: Através desse estudo, será possível avaliar a prevalência das lesões estudadas e assim buscar um melhor programa de acompanhamento dos portadores de tal afecção buscando assim.												
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187		E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126												
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887											
UF: SP	Município: CAMPINAS											
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187											
	E-mail: cep@fcm.unicamp.br											
		Página 03 de 05										

Continuação do Parecer: 804.081

otimizar a prevenção do câncer colorretal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa será realizada por médica voluntária do Grupo de Coloproctologia nos Serviços Ambulatoriais e de Colonoscopia do HC-UNICAMP.

Avaliará 2000 resultados de biópsias com diagnósticos de pólipos do Gastrocentro no período de 2005 a 2014. Projeto relevante por procurar avaliar prevalência de lesão com rápida evolução para adenocarcinoma, o que poderá modificar os programas de prevenção do câncer colorretal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada pelo superintendente do Hospital das Clínicas - UNICAMP.

TCLE: Solicita dispensa do termo por tratar-se de estudo retrospectivo, cujos participantes não serão identificados pelos nomes, mas por números, sendo apenas avaliados sexo, idade, motivo do exame e seus achados endoscópicos e microscópicos. Também não será reavaliado o material coletado para a análise microscópica, será considerado apenas o estudo anatomopatológico já realizado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 804.081

realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

CAMPINAS, 24 de Setembro de 2014

Assinado por:
Monica Jacques de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2 – comparação entre o número de exames e número de diagnósticos.

Ano 0 = 2010 a 2014

[DataSet1] C:\Users\Documents\Priscilla\banco.sav

Statistics

		SSA	TSA
N	Valid	1381	1381
	Missing	0	0

Frequency Table

SSA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1361	98.6	98.6	98.6
	1	20	1.4	1.4	100.0
Total		1381	100.0	100.0	

TSA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1370	99.2	99.2	99.2
	1	11	.8	.8	100.0
Total		1381	100.0	100.0	

2005 - 2010

[DataSet1] C:\Users\Documents\Priscilla\banco.sav

Statistics

		SSA	TSA
N	Valid	745	745
	Missing	0	0

Frequency Table

SSA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	743	99.7	99.7	99.7
	1	2	.3	.3	100.0
Total		745	100.0	100.0	

TSA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	738	99.1	99.1	99.1
	1	7	.9	.9	100.0
Total		745	100.0	100.0	

NPar Tests

[DataSet1] C:\Users\Documents\Priscilla\banco.sav

Chi-Square Test

Frequencies

SSA

	Observed N	Expected N	Residual
0	2104	1063.0	1041.0
1	22	1063.0	-1041.0
Total	2126		

ano

	Observed N	Expected N	Residual
0	1381	1063.0	318.0
1	745	1063.0	-318.0
Total	2126		

Test Statistics

	SSA	ano
Chi-Square	2.039E3 ^a	1.903E2 ^a
df	1	1
Asymp. Sig.	.000	.000

a. 0 cells (.0%) have expected frequencies less than 5. The minimum expected cell frequency is 1063.0.

NPar Tests

[DataSet1] C:\Users\Documents\Priscilla\banco.sav

Chi-Square Test

Frequencies

TSA

	Observed N	Expected N	Residual
0	2108	1063.0	1045.0
1	18	1063.0	-1045.0
Total	2126		

ano

	Observed N	Expected N	Residual
0	1381	1063.0	318.0
1	745	1063.0	-318.0
Total	2126		

Test Statistics

	TSA	ano
Chi-Square	2.055E3 ^a	1.903E2 ^a
df	1	1
Asymp. Sig.	.000	.000

a. 0 cells (.0%) have expected frequencies less than 5. The minimum expected cell frequency is 1063.0.