



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FLÁVIA CAROLINA OLIVEIRA SOTANA

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS EM
PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA EM UM CENTRO TERCIÁRIO
BRASILEIRO: um estudo observacional retrospectivo

Campinas – SP

2024

FLÁVIA CAROLINA OLIVEIRA SOTANA

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS EM
PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA EM UM CENTRO TERCIÁRIO
BRASILEIRO: um estudo observacional retrospectivo**

Dissertação Apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências na área de
Clínica Médica.

**ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA CRISTIANE KIBUNE
NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ**

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA FLÁVIA CAROLINA OLIVEIRA SOTANA E
ORIENTADA PELA PROF^a. DR^a. CRISTIANE
KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

Campinas – SP

2024

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

OL4p Oliveira, Flávia Carolina, 1987-
Prevalência e fatores de risco de lesões pré-neoplásicas em pacientes com retocolite ulcerativa em um centro terciário brasileiro : um estudo observacional retrospectivo / Flávia Carolina Oliveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Retocolite ulcerativa. 2. Pólipos intestinais. 3. Pólipos cólicos. 4. Pólipos adenomatosos. I. Cruz, Cristiane Kibune Nagasako Vieira da, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Prevalence and risk factors of pre-neoplastic lesions in patients with ulcerative colitis : a cross-sectional retrospective study

Palavras-chave em inglês:

Colitis ulcerative

Intestinal polyps

Colonic polyps

Adenomatous polyps

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz [Orientador]

Cassio Vieira de Oliveira

Michel Gardere Camargo

Data de defesa: 27-06-2024

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0000-5352-2425>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/6618058358413237>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE
MESTRADO**

FLÁVIA CAROLINA OLIVEIRA

ORIENTADORA: CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF^a. DR^a. CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ**
- 2. PROF. DR. CASSIO VIEIRA DE OLIVEIRA**
- 3. PROF. DR. MICHEL GARDERE CAMARGO**

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 27/06/2024

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Valdecir e Marilda, que foram amor e alicerce em toda minha vida e caminhada profissional, que estiveram presentes mesmo à distância, me impulsionando em todas as minhas conquistas. Ao meu filho Lucca, a inspiração da minha vida. Ao meu companheiro e meu amor, Thiago, que somou forças às minhas para que eu pudesse concluir esta etapa. Aos meus irmãos, Fabíola e Fernando, por todo amor e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores e eternos mestres, membros das disciplinas da Gastroenterologia, Endoscopia digestiva e Coloproctologia da Unicamp, em especial à Dra. Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz e à Dra. Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono por todo o conhecimento compartilhado e devoção para com este trabalho.

Ao Gastrocentro, em especial aos funcionários e colegas do setor de endoscopia digestiva por toda dedicação e cuidado, e à Universidade Estadual de Campinas que me abraçou por 4 anos de estudos e me proporcionou grande crescimento pessoal e profissional, indispensável na conclusão desta etapa.

RESUMO

Introdução: Pacientes com retocolite ulcerativa (RCU) têm um risco aumentado de câncer colorretal (CCR), estimado em 2 a 5 vezes maior em comparação com a população geral da mesma faixa etária. Em indivíduos sem doença inflamatória intestinal as vias adenoma-carcinoma e serrilhada são os principais mecanismos para desenvolvimento do CCR. Entretanto na RCU são escassos os dados sobre a prevalência e o papel de pólipos adenomatosos e serrilhados. **Objetivo:** Descrever a prevalência dos pólipos adenomatosos e serrilhados em pacientes com RCU e avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento e recorrência de pólipos pré-neoplásicos. **Metodologia:** Neste estudo retrospectivo e unicêntrico foram analisadas colonoscopias e dados clínicos de pacientes com diagnóstico confirmado de RCU atendidos em um centro terciário. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Unicamp. **Resultados:** Foram incluídos 240 pacientes (56,3% do sexo feminino, 79% com colite esquerda/pancolite e 7,5% com diagnóstico concomitante de colangite esclerosante primária). A prevalência de pólipos adenomatosos e serrilhados foi de 16,2% (39/240). Maior idade ao diagnóstico e à primeira colonoscopia e maior índice de massa corporal (IMC) foram fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos ($p < 0,05$). Quanto à recorrência, 11/39 (28%) pacientes apresentaram pólipos em colonoscopias subsequentes. O tempo médio para recorrência foi 47,5 meses. Não houve fatores associados à recidiva de pólipos em nossa amostra. **Conclusão:** A prevalência de pólipos adenomatosos e serrilhados em pacientes com RCU foi de 16,2%, menor quando comparado à população geral. Idade acima de 41 anos, maior idade à primeira colonoscopia e maior IMC foram fatores associados ao maior risco de pólipos pré-neoplásicos.

Palavras-chave (MeSH): Retocolite ulcerativa, pólipos intestinais, pólipos cólicos, pólipos adenomatosos.

ABSTRACT

Background: Patients with ulcerative colitis (UC) have an increased risk of colorectal cancer (CRC), estimated at 2 to 5 times higher compared to the general population of the same age. In individuals without inflammatory bowel disease (IBD), the adenoma-carcinoma and serrated pathway are the main mechanisms of CRC. However, data on the prevalence and role of adenomatous and serrated polyps are scarce in UC. **Objective:** To describe the prevalence of adenomatous and serrated polyps in patients with UC and to investigate associated risk factors for the development and recurrence of preneoplastic polyps. **Methods:** A retrospective study was performed at University of Campinas. Colonoscopies and clinical data of patients with a confirmed diagnosis of UC treated at a tertiary center were analyzed. The study was approved by the Unicamp ethics and research committee. **Results:** A total of 240 patients were included (56,3% female, 79% with left-sided or extensive colitis and 7,5% with a concomitant diagnosis of primary sclerosing cholangitis). The prevalence of adenomatous and serrated polyps was 16,2% (39/240). Older age at diagnosis and at first colonoscopy and higher body mass index (BMI) were risk factors for the development of polyps ($p < 0,05$). As for recurrence, 11/39 (28%) patients had polyps in subsequent colonoscopies. Mean time to recurrence was 47,5 months. **Conclusion:** The prevalence of adenomatous and serrated polyps in patients with UC was 16,2%. This prevalence seems to be lower than the general population. Age over 41 years old, older age at the first colonoscopy and higher BMI were factors associated with a higher risk of presenting neoplastic polyps.

Keywords (MeSH): colitis, ulcerative, intestinal polyps, colonic polyps, adenomatous polyps

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Características clínicas da amostra- página 28.
- Tabela 2** Análise das variáveis clínicas e epidemiológicas de pacientes com e sem atividade endoscópica- página 30.
- Tabela 3** Características dos adenomas- página 32.
- Tabela 4** Análise das variáveis clínicas e epidemiológicas de pacientes com e sem pólipos- página 33.
- Tabela 5** Regressão logística univariada para o desenvolvimento de pólipos- página 34.
- Tabela 6** Regressão logística multivariada para o desenvolvimento de pólipos (excluindo histórico familiar de doença inflamatória intestinal e tabagismo)- página 35.
- Tabela 7** Regressão logística univariada para recidiva de pólipos- página 36.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Classificação de Montreal - Severidade da retocolite ulcerativa- página 14.
- Figura 2** Atividade clínica e endoscópica da retocolite ulcerativa- Escore de Mayo Modificado- página 15.
- Figura 3** Estratégia "*treating to target*"- página 16.
- Figura 4** Vigilância endoscópica e screening de câncer colorretal em pacientes com doença inflamatória intestinal- página 17.
- Figura 5** Classificação das lesões superficiais (tipo 0) do trato digestivo- página 24.
- Figura 6** Fluxograma do estudo- página 25.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RCU	Retocolite Ulcerativa
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DC	Doença de Crohn
FC	Frequência cardíaca.
VHS	Velocidade de hemossedimentação
STRIDE	<i>Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</i>
PCR	Proteína C Reativa
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CCR	Câncer Colorretal
IL-6	Interleucina 6
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
p53	Proteína de Tumor
KRAS	Gene Homólogo do Oncogene Viral do Sarcoma de rato Kirsten
PH	Pólipo Hiperplásico
LSS	Lesão Serrilhada Sésil
AST	Adenoma Serrilhado Tradicional
BRAF	Gene da RAF Quinase Tipo B
SCENIC	<i>Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients</i>
Gastrocentro	Centro de Diagnóstico de Moléstia do Aparelho Digestivo
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
IMC	Índice de Massa Corporal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
DAG	Displasia de Alto Grau
FIT	Teste Imunoquímico Fecal

SUMÁRIO

1. Introdução	13
1.1. Definição e Epidemiologia	13
1.2. Classificação e Quadro Clínico	13
1.3. Colonoscopia na RCU	14
1.4. Câncer Colorretal na RCU	18
1.5. Via Serrilhada	19
1.6. Via Adenoma-Carcinoma	20
2. Objetivos	22
2.1. Objetivos Gerais	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. Metodologia	23
3.1. Seleção dos Pacientes e Coleta de Dados	23
3.2. Critérios de Inclusão	24
3.3. Critérios de Exclusão	24
3.4. Aspectos Éticos	25
4. Análise Estatística	26
5. Resultados.....	27
5.1. Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes	27
5.2. Achados Endoscópicos	30
6. Discussão	37
7. Conclusão	41
8. Referências	42
9. Anexos	48

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição e Epidemiologia

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica responsável por inflamação contínua da mucosa do cólon. Afeta o reto e, em extensão variável, o cólon. É caracterizada por um curso recidivante e remitente.¹

A prevalência e a incidência das doenças inflamatórias intestinais, incluindo a doença de Crohn (DC) e a RCU, têm aumentado globalmente ao longo dos anos. Isso ocorre essencialmente devido à sua natureza crônica, mortalidade relativamente baixa, ao início precoce e aumento global de sua incidência.² Apesar de ser considerada uma entidade do mundo ocidental, onde a incidência de RCU no Canadá chegou a 12,2/100.000 habitantes em 2012, nota-se um aumento de sua incidência no mundo oriental.^{3,4} Dados sobre a incidência de RCU na Coreia no período de 1986 a 2005 evidenciaram um aumento de 0,22 para 3,62 por 100.000 habitantes.³

O Brasil é considerado um país de baixa incidência e prevalência de DII com dados epidemiológicos escassos, possivelmente por não serem doenças de notificação compulsória. Entretanto, estudos apontam para uma ocorrência crescente da DC e RCU no país.⁵ A incidência média de RCU entre 2012 e 2015 no estado de São Paulo foi de 7,16/100.000 habitantes.⁶ São observadas variações importantes na prevalência dessas entidades nas diferentes regiões do país. Por exemplo, foi detectada uma prevalência de DII no estado do Piauí de 12,8 por 100.000/habitantes e de 56,2/100.000 habitantes no estado de São Paulo.^{6,7} Fatores como o desenvolvimento social, econômico e cultural possivelmente influenciaram esses números.⁷ Quando se trata isoladamente da RCU, um estudo realizado no Hospital da Universidade de Botucatu em São Paulo no período de 1986 e 2005 detectou uma prevalência de 14,81/100.000 habitantes.⁸

1.2 Classificação e Quadro Clínico

De acordo com a classificação de Montreal, a RCU é subdividida em proctite quando o acometimento é distal à junção retossigmoide, colite esquerda quando distal à flexura esplênica e pancolite quando proximal à flexura esplênica.⁹

A sintomatologia se correlaciona com a localização anatômica e gravidade da doença. Os pacientes frequentemente manifestam fadiga, diarreia sanguinolenta, urgência

e/ou incontinência fecal.¹⁰ Pacientes com proctite apresentam comumente sangramento retal, urgência e tenesmo.¹¹ Um em cada seis pacientes pode apresentar doença severa com febre e perda de peso.¹² A avaliação da gravidade é baseada no número de evacuações diárias e na presença ou ausência de sinais sistêmicos de inflamação como febre e taquicardia (Figura 1).¹³

Classificação de Montreal – Severidade da RCU
S0 (remissão) → assintomático
S1 (leve) → ≤ 4 evacuações/dia (com ou sem sangramento), ausência de sintomas sistêmicos, marcadores inflamatórios normais
S2 (moderada) → 4 evacuações/dia, sintomas sistêmicos leves
S3 (Severa) → ≥ 6 evacuações/dia, FC ≥ 90 bpm, temperatura ≥ 37,5°C, hemoglobina < 10,5 g/L, VHS ≥ 30 mm/h
S= severidade

Figura 1: Classificação de Montreal - Severidade da Retocolite Ulcerativa. Adaptado de Ordas I et al.¹³ RCU: Retocolite ulcerativa. FC: frequência cardíaca. VHS: velocidade de hemossedimentação.

Por ser uma doença inflamatória crônica, a RCU tem impacto negativo substancial na qualidade de vida dos pacientes.¹⁴ Os tratamentos que induzem e mantêm a remissão emergiram em um cenário que proporciona benefícios que vão além do controle clínico da doença e a terapia biológica tem mostrado melhora na qualidade de vida dos pacientes a médio e longo prazo.¹⁴

1.3 Colonoscopia na RCU

O escore de Mayo é o mais frequentemente utilizado para prever a remissão ou atividade endoscópica da RCU e é subdividido em Mayo 0: mucosa normal ou doença inativa, Mayo 1: doença leve com eritema, perda do padrão vascular e friabilidade discretas, Mayo 2: doença moderada com eritema acentuado, perda completa do padrão vascular, friabilidade e erosões e Mayo 3: doença severa com sangramento espontâneo e ulcerações (Figura 2).¹⁵ A estratégia "*treating to target*" visa à remissão clínica, com resolução do sangramento, normalização do hábito intestinal e principalmente a remissão endoscópica que compreende os escores de Mayo 0 ou 1.¹⁶ Vários estudos determinaram

os benefícios da cicatrização da mucosa como redução do risco de evolução para colectomia e remissão clínica a longo prazo livre de corticosteroides.¹⁷

<i>Atividade Clínica e Endoscópica da RCU – Escore de Mayo</i>
<p>Frequência das Evacuações</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Número normal para o paciente 1. 1 a 2 evacuações a mais que o normal 2. 3 a 4 evacuações a mais que o normal 3. 5 ou mais evacuações
<p>Sangramento Retal</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem sangramento 1. Raios de sangue com fezes em menos da metade das vezes 2. Evidente sangue com fezes na maioria das vezes 3. Sangue sem fezes
<p>Achados Endoscópicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal ou doença inativa 1. Doença leve (eritema, padrão vascular diminuído, friabilidade leve) 2. Doença moderada (intenso eritema, padrão vascular ausente, friabilidade, erosões) 3. Doença intensa (sangramento espontâneo, ulcerações)
<p>Avaliação Clínica Global</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal 1. Doença leve 2. Doença moderada 3. Doença intensa

Figura 2: Atividade clínica e endoscópica da retocolite ulcerativa - Escore de Mayo Modificado. Adaptado de Baima et al.¹⁸ RCU: Retocolite ulcerativa.

O estudo STRIDE II (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) adicionou novos tópicos à estratégia "*treating to target*", como a remissão clínica, normalização da PCR (proteína C reativa) e calprotectina fecal como alvos a serem alcançados em curto/médio prazo, bem como atingir a cicatrização da mucosa e restaurar a qualidade de vida dos pacientes. Ainda, reconheceu a cicatrização histológica como um objetivo a ser alcançado a longo prazo e uma importante medida adjuvante, embora não seja um alvo formal do tratamento (Figura 3).¹⁹ Outros autores defendem a remissão histológica, justificando uma redução nas taxas de recaída e de hospitalização, embora mais estudos são necessários para avaliar sua aplicabilidade clínica.^{16,20}

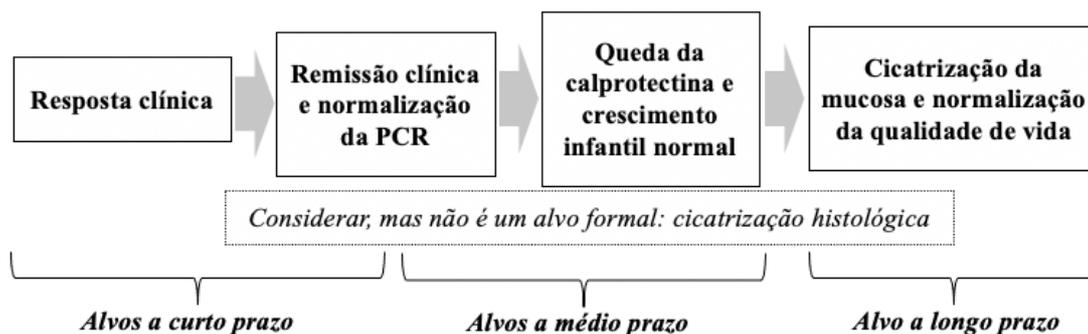


Figura 3: Estratégia "treating to target". Adaptado de Turner et al.¹⁹ PCR: proteína C reativa.

A frequência das colonoscopias de rastreamento na RCU varia de acordo com a estratificação do perfil de risco do paciente. Na última diretriz do ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*), sugerem-se colonoscopias anuais em pacientes de alto risco (Figura 4).²¹ É preconizada a realização do exame de *screening* durante a remissão endoscópica para uma discriminação histopatológica mais fidedigna entre displasia e inflamação.¹

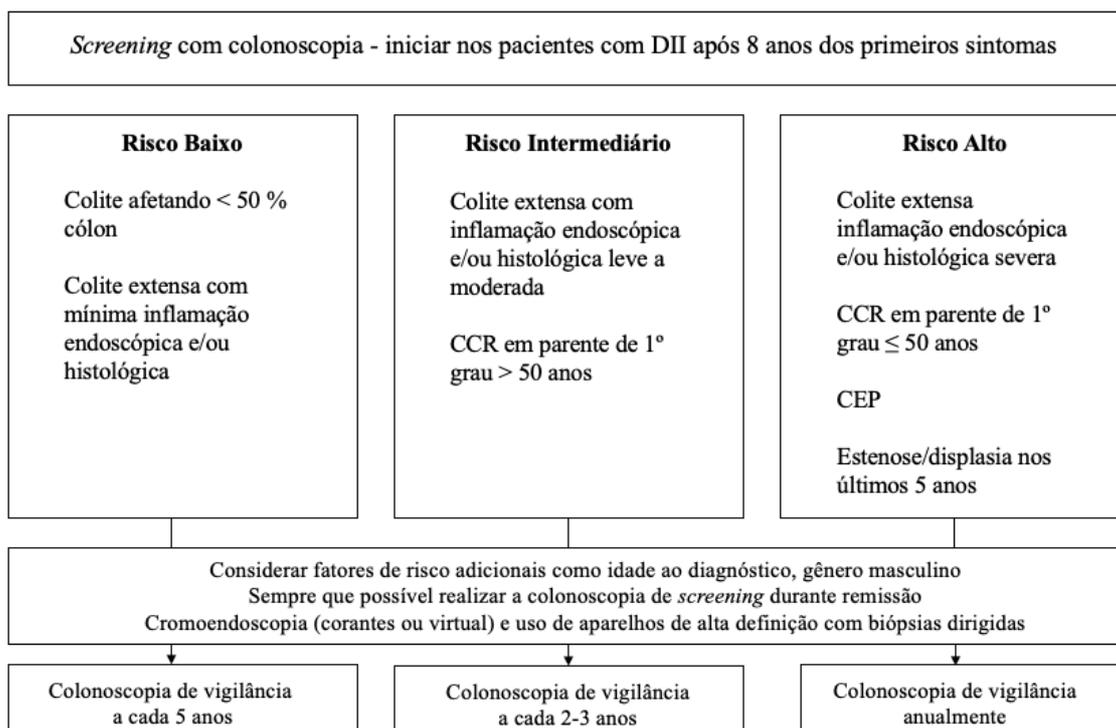


Figura 4: Vigilância endoscópica e screening de câncer colorretal em pacientes com doença inflamatória intestinal. Adaptado de Gordon et al.¹⁵ DII: doença inflamatória intestinal; CCR: câncer colorretal; CEP: colangite esclerosante primária.

Estratégias para o aumento da detecção de lesões polipoides e não polipoides têm sido utilizadas durante as colonoscopias de rastreamento. A utilização de cromoendoscopia aumenta a taxa de detecção de lesões neoplásicas quando comparada com a endoscopia de luz branca associada a biópsias randomizadas nos quatro quadrantes a cada 10 cm.^{22,23} O uso de aparelhos de alta definição, a magnificação e cromoendoscopia com corantes (índigo-carmim 0,03 a 0,5% ou azul de metileno 0,1%) têm sido os métodos mais indicados para vigilância nessa população.²⁴ Um estudo canadense comparou a colonoscopia de alta definição com cromoendoscopia virtual *versus* uso de corantes em pacientes com DII em remissão. A taxa de detecção de displasia e de lesões neoplásicas com o uso de aparelhos de alta definição não foi inferior quando comparada com as outras técnicas de vigilância, corroborando que a colonoscopia de alta definição é suficiente para detecção de tais lesões.²⁵ Ainda, deve-se considerar a maior demanda de tempo para realização dos procedimentos que usam a cromoscopia com corantes.²⁶ Apesar de ser tema muito estudado, o benefício da vigilância na sobrevida é tema controverso. Revisões apontam para uma escassez de evidências robustas que

confirmem o impacto na sobrevida com a realização de colonoscopia de rotina neste grupo de pacientes.²⁷

1.4 Câncer Colorretal na RCU

Pacientes com RCU têm um risco aumentado de desenvolver câncer colorretal (CCR). Este risco foi estimado em 2 a 5 vezes maior em comparação com a população geral da mesma faixa etária e aumenta de acordo com a duração da doença, extensão da colite, histórico familiar de CCR, presença de colangite esclerosante primária (CEP) e o grau de inflamação endoscópica e microscópica.^{28,29} Acredita-se que pacientes com proctite não possuam risco maior de CCR em comparação com a população em geral.²⁹

A prevalência geral de CCR na RCU foi estimada em 3,7% e a colonoscopia de vigilância é recomendada, com a finalidade de detectar lesões pré-malignas, principalmente passíveis de tratamento endoscópico, reduzindo a morbidade e mortalidade associada ao CCR.^{30,31}

Além da via comum de desenvolvimento do CCR, ou seja, de um adenoma para carcinoma, na RCU, este pode se desenvolver a partir da displasia plana, por meio de uma via molecular alternativa, que é impulsionada pela inflamação crônica do cólon.³² Estudo recente demonstrou alguns mecanismos subjacentes da carcinogênese associada à colite, centrando-se principalmente nas citocinas inflamatórias. A interleucina 6 (IL-6) na colite desempenha um papel de proliferação celular, redução da apoptose e regulação negativa da expressão e atividade da p53.³³ Há diferenças marcantes do ponto de vista molecular entre o CCR esporádico e o associado à colite. Neste, a perda de APC e mutações no KRAS são mais tardias, enquanto a supressão da p53 ocorre precocemente.³⁴ Outras teorias incluem a ruptura da barreira mucosa intestinal, invasão bacteriana e infiltração de células inflamatórias que promovem proliferação anormal em células suscetíveis.³⁵

As lesões displásicas na DII são encontradas em até 20% das colonoscopias de vigilância e podem ser classificadas como invisíveis, que se referem à displasia detectada em biópsias aleatórias, não delimitadas endoscopicamente, e visíveis, sendo estas as mais prevalentes de acordo com estudos recentes.^{29,32} Ainda, diretrizes internacionais recomendam que a displasia na colite seja definida como passível ou não de ressecção endoscópica.²²

1.5 Via Serrilhada

Aproximadamente 30% dos CCR esporádicos, ou seja, não hereditários e não relacionados à DII, se originam da via serrilhada.³⁶ As lesões serrilhadas são classificadas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, em pólipo hiperplásico (PH), lesão serrilhada séssil (LSS) e adenoma serrilhado tradicional (AST).³⁷ Com exceção do AST, essas lesões ocorrem mais frequentemente no cólon proximal.³⁶ Acredita-se que o PH não aumenta o risco do CCR, ao contrário do AST e da LSS.³⁸ Tais lesões podem ser detectadas tanto em áreas com inflamação crônica, quanto na mucosa normal.^{39,40}

Diferentemente dos AST que contêm displasia citológica, as LSS são classificadas histologicamente pela presença ou ausência de displasia. Estas últimas são tipicamente planas e recobertas por muco, tornando-as difíceis de serem identificadas endoscopicamente, o que pode contribuir para o CCR de intervalo.^{22,38} A alteração epitelial serrilhada é um achado recém descrito, caracterizada por arquitetura das criptas desorganizadas, porém sem atipia citológica, que ocorre em pacientes com colite de longa data e pode estar relacionada ao aumento do risco de CCR.³⁸

Os marcadores genéticos e moleculares das lesões serrilhadas auxiliam na sua melhor classificação e diferenciação dos adenomas. Entretanto, sua dosagem não é indicada de rotina. As mutações KRAS e BRAF são as mais comumente encontradas na via serrilhada e resultam na ativação de uma via molecular que leva à proliferação celular descontrolada.³⁸ A instabilidade de microssatélites é um fator importante em lesões serrilhadas que envolve a perda de genes de reparo de incompatibilidade e, curiosamente, é encontrada em cânceres serrilhados, mas raramente em suas lesões precursoras.³⁸

Com base em estudo de autópsias, a prevalência de pólipos serrilhados na população geral varia de 13 a 40%, com números mais baixos e variáveis na colonoscopia.^{41,42} O papel das lesões serrilhadas na RCU é pouco estudado e conhecido, entretanto, evidências sugerem que alguns cânceres se desenvolvem pela via serrilhada nesta população.³⁸

Uma análise de coorte retrospectiva de 5 anos em 1294 pacientes com DII e média de idade de 56 anos, detectou prevalência de LSS de 1,39%, AST de 0,31% e adenoma convencional de 4,95%.⁴³ Os adenomas tradicionais foram mais frequentes no gênero masculino, e no cólon esquerdo, lesões serrilhadas no sexo feminino e no cólon direito. Entretanto, ao se avaliar os pacientes com RCU, todas as lesões eram mais

frequentes no cólon direito, o que, talvez, seja resultado da difícil detecção de lesões no cenário de acometimento distal do cólon.⁴³

1.6 Via Adenoma-Carcinoma

Cerca de 70% do CCR esporádico transcorre da via adenoma-carcinoma.⁴⁴ No cenário da RCU, assim como os pólipos serrilhados, os de origem adenomatosa parecem ser menos comumente encontrados e ter menor influência no desenvolvimento da neoplasia do cólon.

Há uma imprecisão quanto à terminologia e classificação das lesões adenomatosas na DII. Com base em sua localização, as lesões polipoides displásicas podem ser divididas em adenoma esporádico, que ocorre na mucosa normal, geralmente proximais à mucosa acometida e displasia semelhante a adenoma que ocorre no tecido com inflamação endoscopicamente ou histologicamente ativa.^{45,46} As diretrizes do SCENIC (*Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients*) sugerem a classificação de Paris para descrever estas lesões, associada a informações adicionais, como lesão na mucosa inflamada ou normal, bem circunscrita, passível de ressecção endoscópica ou não e presença de ulceração.³²

Estudos limitados avaliaram a prevalência e a associação dos pólipos adenomatosos com o desenvolvimento de CCR em pacientes com RCU. Em 2004, Kitiyakara et al. encontrou baixa prevalência de pólipos adenomatosos na RCU quando comparada à população em geral (4% vs. 12%).³⁰ Kekilli et al., em análise realizada em um centro de referência na Turquia, relatou uma prevalência de 2,2% de pólipos adenomatosos na RCU, sendo que 83,3% destes se localizavam na mucosa com inflamação crônica. Três, de 275 pacientes avaliados, desenvolveram CCR, sendo que antecedente de adenomas não foi reportado em nenhum deles.⁴⁷

Quando se refere ao tipo de lesão adenomatosa mais prevalente na RCU, os dados são ainda mais escassos. Uma revisão de 99 prontuários médicos de pacientes com DII (38 com DC e 60 com RCU), com média de idade de 46 anos, revelou que dez pacientes (4 de DC, 6 RCU) tinham adenomas esporádicos e apenas 2 pacientes (1 DC, 1 RCU) tinham lesão ou massa associada à displasia. Embora se trate de um estudo unicêntrico e com pequena amostra, houve significativamente mais adenomas

esporádicos ($p = 0,0329$).⁴⁸ Na prática, a distinção entre os tipos de adenomas não parece impactar significativamente na condução clínica destes pacientes.

Em suma, é consenso que a via adenoma-adenocarcinoma é a principal para desenvolvimento de CCR em indivíduos sem DII. Na RCU, apesar da aparente relação entre a inflamação crônica e liberação de mediadores inflamatórios com maior risco de CCR, se faz necessário um melhor entendimento dos reais mecanismos de carcinogênese nessa população. Ainda, visando à adequação dos programas de rastreamento, é relevante elucidar a associação entre pólipos adenomatosos e serrilhados com o desenvolvimento de CCR na RCU e estabelecer a prevalência de lesões pré-neoplásicas nestes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Descrever a prevalência de pólipos adenomatosos e serrilhados em pacientes com RCU.

2.2 Objetivos Específicos

Descrever as características clínicas e demográficas da população estudada.

Comparar as características clínicas, demográficas e endoscópicas dos grupos com e sem pólipos (adenomatosos e serrilhados).

Avaliar os fatores clínicos, demográficos e endoscópicos associados à recidiva de pólipos.

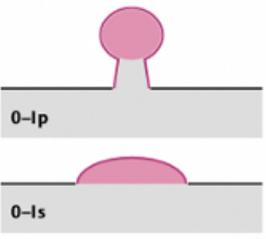
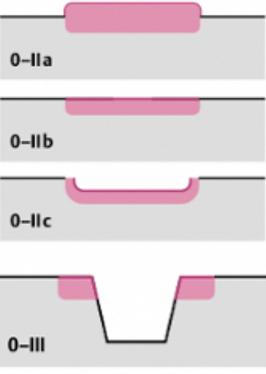
3. METODOLOGIA

3.1 Seleção dos Pacientes e Coleta de Dados

Neste estudo observacional, retrospectivo e transversal, foram selecionados pacientes com diagnóstico confirmado de RCU (por critérios clínicos, endoscópicos e histológicos) dos ambulatórios de Gastroenterologia Clínica e Coloproctologia do Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), submetidos à colonoscopia de rastreamento de CCR e displasia, no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2020.

O número de colonoscopias realizadas no serviço, o grau de atividade endoscópica (graduada de acordo com o Escore de Mayo) e a presença de pólipos serrilhados e adenomatosos foram avaliados. Os pólipos adenomatosos foram categorizados de acordo com sua histologia (tubular, viloso ou tubuloviloso), grau de displasia (baixo e alto grau) e localização (cólon direito, esquerdo ou reto). Foram especificados o tamanho dos pólipos (≤ 5 mm, 6-9 mm, 10-19 mm ou ≥ 20 mm), sua conformação de acordo com a classificação de Paris: 0-I Polipoide, que inclui lesões sésseis (Is) e pediculadas (Ip); lesões não polipoides, que são subdivididas em plano-elevada (IIa), plana (IIb), deprimida (Ic) e escavada (III) - Figura 5. Ainda, foram avaliados os seguintes fatores para recorrência do pólipo: atividade inflamatória, número, histologia, conformação, tamanho e localização. Obteve-se o número total de pólipos adenomatosos e serrilhados em cada colonoscopia.

Entre os dados clínicos foram avaliados sexo, idade ao diagnóstico (estratificada em menor ou igual a 16 anos, 17 a 40 anos e maior ou igual a 41 anos), acometimento intestinal (de acordo com a classificação de Montreal subdividida em E1 proctite, E2 colite esquerda e E3 pancolite), etnia (branco, preto ou pardo), índice de massa corporal (IMC), diagnóstico de CEP, tabagismo, história familiar de DII, necessidade de cirurgia colorretal e sua causa subjacente, tratamento realizado durante a realização do exame (uso isolado ou combinado de aminossalicilatos, azatioprina e biológico).

Classificação de Paris		
	<p>Lesão pediculada</p> <p>Lesão séssil</p>	<p>Polipoides</p> <p>Altura da lesão é maior do que a altura da pinça de biópsia fechada (2.5mm)*</p> <p>* 2.5 mm para epitélio colunar e 1,2 mm para o escamoso</p>
	<p>Lesão plano-elevada</p> <p>Lesão plana</p> <p>Lesão deprimida**</p> <p>Lesão escavada**</p>	<p>Não Polipoides</p> <p>Altura da lesão é menor do que a altura da pinça de biópsia fechada (2.5mm)</p>

** Diferença entre lesão deprimida e escavada: acima de 1.2 mm no epitélio colunar e de 0,5 mm no escamoso

Figura 5: Classificação das lesões superficiais (tipo 0) do trato digestivo. Adaptado de Lambert.⁴⁹

3.2 Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico confirmado de RCU acompanhados nos ambulatórios de Gastroenterologia e Coloproctologia da Unicamp, que realizaram o exame de rastreamento de CCR e displasia no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2020.

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes sem diagnóstico confirmado de RCU, que durante o acompanhamento clínico observou-se tratar de doença de Crohn ou outras doenças intestinais, pacientes que realizaram cirurgia colorretal previamente ao estudo, ou que não possuíam colonoscopia disponível no sistema de armazenamento de dados do Hospital (pacientes que realizaram exames em serviços externos, os quais não podiam ser acessados). Ainda foram excluídas do estudo as colonoscopias de pacientes com preparo

inadequado (pontuação na escala de Boston < 6) e exames incompletos, que não atingiram o ceco.

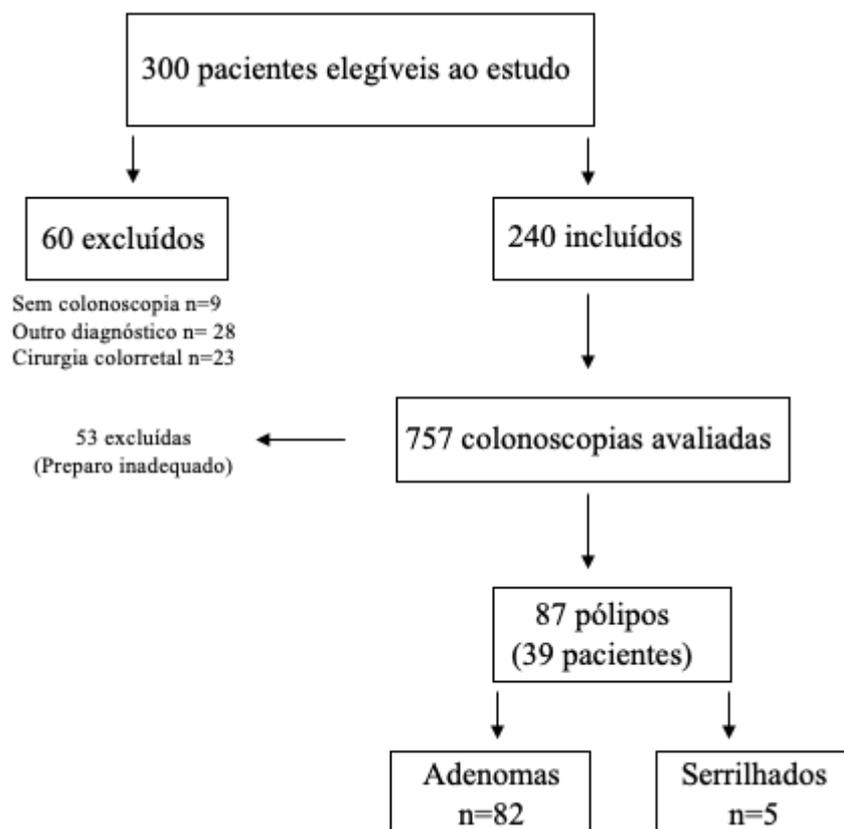


Figura 6: Fluxograma do estudo.

3.4 Aspectos Éticos

A coleta de dados para este estudo foi realizada no período de junho a agosto de 2021. Na ocasião, em respeito às orientações de distanciamento impostas pela pandemia da COVID-19, houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme previsto na Resolução 466/12 IV (Anexo 1)

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) e Pesquisa CAAE de nº 46691321.0.0000.5404 (Anexo 2).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados e armazenados em planilha de Excel. As análises foram realizadas pelo serviço de estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp utilizando-se o SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4.

A prevalência de pólipos adenomatosos e serrilhados foi descrita em porcentagem. Para avaliação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado e, quando necessário, o exato de Fisher. Para as variáveis numéricas foi utilizado o teste Mann-Whitney e os resultados foram representados em mediana \pm desvio padrão. Regressão logística foi usada para avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos. A seleção de variáveis para o modelo múltiplo foi realizada pelo critério stepwise. Consideramos significância quando os valores de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes

Duzentos e quarenta dos trezentos pacientes elegíveis para o estudo foram incluídos. Cento e trinta e cinco (56,3%) eram do sexo feminino, com mediana de idade de 44 ± 15 anos à primeira colonoscopia. Considerando a idade ao início dos sintomas 10 (4,1%) dos pacientes tinham 16 anos ou menos, 151 (62,9%) entre 17-40 anos e 79 (32,9%) acima de 40 anos.

A mediana do IMC foi de $24,4 \pm 4,72$ kg/m² e observamos que 45% dos pacientes apresentavam sobrepeso (32%) ou obesidade (12,7%).

Quanto ao acometimento intestinal, 115/240 (47,9%) apresentaram pancolite, 75/240 (31,3%) apresentaram colite esquerda e 50/240 (20,8%) proctite. A remissão endoscópica esteve presente em 55,4% (Escore de Mayo 0 ou 1). A mediana de idade da detecção do primeiro pólipó foi de $54,3 \pm 12,2$ anos. Oito pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico durante o seguimento (4 por displasia de alto grau, 3 por intratabilidade clínica e 1 por megacólon tóxico). Todos os pacientes com displasia de alto grau apresentavam pancolite ativa à endoscopia: três apresentavam displasia multifocal de alto grau em áreas de irregularidade da mucosa (um deles tinha diagnóstico de neoplasia colorretal no exame anatomopatológico da peça cirúrgica); e um paciente apresentava displasia invisível de alto grau. As características clínicas dos pacientes estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas da amostra (n=240) expressas em n (%) ou mediana \pm desvio padrão.

Feminino / Masculino	135 (56,3) /105 (43,7)
Idade ao diagnóstico (anos)	34 \pm 14,3
Idade primeira colonoscopia (anos)	44 \pm 15
Idade primeiro pólipos (anos)	54,3 \pm 12,2
Montreal	
<i>E1</i>	50 (20,8)
<i>E2</i>	75 (31,3)
<i>E3</i>	115 (47,9)
Remissão endoscópica (Mayo 0/1)	133 (55,4)
Cirurgia	8 (3,3)
<i>DAG</i>	4/8 (50)
<i>Intratabilidade clínica</i>	3/8 (37,5)
<i>Megacólon tóxico</i>	1/8 (12,5)
Etnia	
<i>Branco</i>	179 (74,6)
<i>Preto</i>	15 (6,2)
<i>Pardo</i>	46 (19,2)
CEP	18 (7,5)
IMC (kg/m²)	24,4 \pm 4,7
História familiar DII	11/107 (10,3)
Tabagismo	21/115 (18,3)
Tratamento	
<i>5- aminossalicilatos</i>	178/232 (76,7)
<i>Azatioprina</i>	101/232 (43,5)
<i>Imunobiológicos</i>	95/232 (40,9)

DAG: displasia de alto grau; CEP: colangite esclerosante primária; IMC: índice de massa corporal; DII: doença inflamatória intestinal.

Quando comparados os grupos com e sem atividade endoscópica (Escore de Mayo 0 ou 1), os pacientes em atividade endoscópica eram mais jovens (mediana de idade ao diagnóstico de 32 \pm 13,8 anos *versus* 39 \pm 14,3 anos $p=0,002$) e realizaram a primeira colonoscopia mais precocemente que os pacientes em remissão endoscópica (mediana de

idade à primeira colonoscopia de $41,1 \pm 14,9$ anos *versus* $47,2 \pm 14,5$ anos $p= 0,002$). A maior parte dos pacientes em atividade endoscópica apresentaram diagnóstico de pancolite (57,9%) e colite esquerda (30,8%). O uso de imunobiológicos esteve presente em 56% dos pacientes em atividade endoscópica *versus* 39% em remissão ($p<0,001$). Dos 8 pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, 7 encontravam-se em atividade endoscópica e o motivo da cirurgia foi intratabilidade clínica ou displasia de alto grau. As demais características dos grupos com e sem atividade endoscópica estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Análise das variáveis clínicas e epidemiológicas de pacientes com e sem atividade endoscópica. Dados expressos em n (%) ou mediana \pm desvio padrão.

	Atividade Endoscópica (Escore Mayo >1) n=107	Remissão Endoscópica (Escore Mayo \leq 1) n=133	p= valor
Idade ao diagnóstico (anos)	32 \pm 13,8	39 \pm 14,3	p= 0,002
Idade primeira colonoscopia (anos)	41,1 \pm 14,9	47,2 \pm 14,5	p= 0,002
Feminino / Masculino	64 (59,8) / 43 (40,2)	71 (53,4) / 62 (46,6)	p= 0,3184
Etnia			
<i>Branco</i>	77 (72)	102 (76,7)	p= 0,004
<i>Preto</i>	2 (1,9)	13 (9,8)	
<i>Pardo</i>	28 (26,2)	18 (13,5)	
IMC (kg/m²)	24,4 \pm 4,9	24,5 \pm 4,6	p= 0,7422
CEP	10 (9,3)	8 (6)	p= 0,3322
Montreal			
<i>E1</i>	12 (11,2)	38 (28,6)	p= 0,0018
<i>E2</i>	33 (30,8)	42 (31,6)	
<i>E3</i>	62 (57,9)	53 (39,8)	
História familiar de DII	4/46 (8,7)	7/61 (11,5)	p= 0,7544
Tabagismo	8/53 (15,1)	13/62 (21)	p= 0,4164
Imunobiológico	56/100 (56)	39/132 (29,5)	p< 0,0001
Cirurgia colorretal	7/107 (6,5)	1/133 (0,8)	p= 0,0237

IMC: índice de massa corporal; CEP: colangite esclerosante primária; DII: doença inflamatória intestinal.

5.2 Achados Endoscópicos

Das 757 colonoscopias analisadas, 53 (7%) foram excluídas por preparo inadequado e/ou exame incompleto. Assim, 704 foram elegíveis para o estudo. O número de colonoscopias por paciente variou de 1 a 7 (mediana de 4).

Foram detectados 87 pólipos (82 adenomatosos e 5 serrilhados) em 39 pacientes (16,2%) - Figura 4. Dentre os pacientes com pólipos, 30 (77%) encontravam-se em remissão endoscópica e 9 (23%) em atividade ($p=0,007$). No grupo de pacientes sem pólipos 104/201 (51,7%) estavam em remissão endoscópica e 97/201 (48,2%) em atividade.

As características dos pólipos adenomatosos estão descritas na Tabela 3. A prevalência de pólipos adenomatosos foi de 15,4% (37/240). Pólipos serrilhados estavam presentes em 1,6% (4/240) dos pacientes, com 3 pacientes apresentando adenomas serrilhados sésseis e um paciente apresentando adenoma serrilhado tradicional com displasia de baixo grau. Os pacientes com pólipos eram mais velhos que os pacientes sem pólipos (mediana de idade de $42 \pm 13,9$ anos *versus* $33 \pm 14,3$ anos, $p=0,0078$) e eram mais velhos quando foram submetidos à primeira colonoscopia (mediana de idade de $53,1 \pm 12,5$ anos *versus* $42,8 \pm 15,1$ anos, $p=0,0006$). O IMC foi maior nos pacientes com pólipos ($25,7 \pm 5,2$ kg/m² *versus* $24,1 \pm 4,5$ kg/m², $p=0,0093$). A comparação dos grupos com e sem pólipos é apresentada na Tabela 4.

Tabela 3: Características dos adenomas expressas em n (%).

Adenoma	n= 82
Histologia	
<i>Tubular</i>	68 (82,9)
<i>Viloso</i>	0 (0)
<i>Tubuloviloso</i>	14 (17,1)
Grau de displasia	
<i>Baixo grau</i>	72 (87,8)
<i>Alto grau</i>	10 (12,2)
Paris	
<i>Is</i>	79 (96,3)
<i>Ip</i>	3 (3,6)
Localização	
<i>Cólon direito</i>	50 (61)
<i>Cólon esquerdo</i>	21 (25,6)
<i>Reto</i>	11 (13,4)
Tamanho	
$\leq 5\text{ mm}$	56 (68,3)
<i>6-9 mm</i>	15 (18,3)
<i>10-19 mm</i>	7 (8,5)
$\geq 20\text{ mm}$	4 (4,9)

Tabela 4: Análise das variáveis clínicas e epidemiológicas de pacientes com e sem pólipos. Dados expressos em n (%) ou mediana ± desvio padrão.

	Pólipos n=39	Sem Pólipos n=201	p= valor
Idade ao diagnóstico (anos)	42 ± 13,9	33 ± 14,3	p= 0,0078
Idade primeira colonoscopia (anos)	53,1 ± 12,5	42,8 ± 15,1	p= 0,0006
Feminino / Masculino	20 (51,3) / 19 (48,7)	115 (57,2) / 86 (42,8)	p= 0,4944
Etnia			
<i>Branco</i>	29 (74,4)	150 (74,6)	p= 0,4621
<i>Preto</i>	4 (10,2)	11 (5,5)	
<i>Pardo</i>	6 (15,4)	40 (19,9)	
IMC (kg/m²)	25,7 ± 5,2	24,1 ± 4,5	p= 0,0093
CEP	3 (7,7)	15 (7,5)	p= 1,0000
Montreal			
<i>E1</i>	12 (30,8)	38 (18,9)	p= 0,1592
<i>E2</i>	13 (33,3)	62 (30,8)	
<i>E3</i>	14 (35,9)	101 (50,2)	
História familiar de DII	1/16 (6,3)	10/91 (11)	p= 1,0000
Tabagismo	2/17 (11,8)	19/98 (19,4)	p= 0,7343
Remissão	30 (77)	104 (51,7)	p= 0,0020

IMC: índice de massa corporal; CEP: colangite esclerosante primária; DII: doença inflamatória intestinal.

Na regressão logística univariada e multivariada a presença de pólipos adenomatosos foi relacionada à idade superior a 41 anos (OR 2,85, IC 95% 1,4 – 5,8; p=0,0125), maior idade na primeira colonoscopia (OR 1,04, IC 95% 1,01 – 1,06; p=0,0015) e maior IMC (OR 1,12, IC 95% 1,0 – 1,1; p=0,0042). O histórico familiar de doença inflamatória intestinal bem como a etnia, o sexo, CEP concomitante e antecedente de tabagismo não foram fatores associados à presença de pólipos (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Regressão logística univariada para o desenvolvimento de pólipos.

Variável	n	Odds Ratio (IC 95%)	p= valor
Idade ao diagnóstico (anos)	240	1,029 (1,005-1,053)	p= 0,0177
Idade primeira colonoscopia (anos)	240	1,040 (1,015-1,066)	p= 0,0015
Idade Montreal (Ref: 16-40 anos)			
≤ 16 anos	240	0,876 (0,104-7,346)	p=0,0125
≥ 41 anos		2,854 (1,403-5,804)	
Sexo Masculino	240	1,270 (0,639-2,526)	p= 0,4950
Etnia (Ref: Pardo)			
<i>Branco</i>	240	1,289 (0,501-3,318)	p= 0,4728
<i>Preto</i>		2,424 (0,580-10,134)	
IMC (kg/m²)	228	1,112 (1,034-1,196)	p= 0,0042
CEP	240	1,034 (0,285-3,754)	p= 0,9599
Montreal (Ref: E3 Pancolite)			
<i>E1</i>	240	2,278 (0,967-5,365)	p= 0,1671
<i>E2</i>		1,513 (0,667-3,429)	
História familiar de DII	107	0,540 (0,064-4,536)	p= 0,5704
Tabagismo	115	0,554 (0,117-2,633)	p= 0,4581
Cirurgia colorretal	240	3,267 (0,747-14,276)	p= 0,1157

IMC: índice de massa corporal; CEP: colangite esclerosante primária; DII: doença inflamatória intestinal.

Tabela 6: Regressão logística multivariada para o desenvolvimento de pólipos (excluindo histórico familiar de DII e tabagismo).

Variável	n	Odds Ratio (IC 95%)	p= valor
Idade primeira colonoscopia	240	1,043 (1,016-1,072)	p= 0,0021
IMC	228	1,094 (1,012-1,182)	p= 0,0230
Idade Montreal ≥ 41 anos	98	5,200 (1,528-17,695)	p=0,0083

IMC: índice de massa corporal.

Quanto à recorrência de pólipos, 11/39 pacientes apresentaram pólipos em colonoscopias subsequentes. O tempo médio para recorrência foi de 47,5 meses. A atividade inflamatória, histologia, conformação, localização, tamanho acima de 6 mm e número de pólipos não influenciaram a recorrência (Tabela 7).

Tabela 7: Regressão logística univariada para recidiva de pólipos.

Variável	n	Odds Ratio (IC 95%)	p= valor
Atividade inflamatória (sim)	39	3,125 (0,523-18,669)	p= 0,2115
Histologia (adenoma tubular)	39	0,540 (0,077-3,774)	p= 0,5344
Histologia (adenoma tubuloviloso)	39	6,000 (0,485-74,285)	p= 0,1628
Histologia (serrilhado)	39	2,889 (0,353-23,625)	p= 0,3224
Grau de displasia (alto grau)	39	-	p= 0,9720
Conformação (sésil ou pediculado)	39	-	p= 0,9730
Localização (cólon direito)	35	1,853 (0,317-10,846)	p= 0,4939
Tamanho (> 6 mm)	39	4,400 (0,991-19,545)	p= 0,0515
Número de pólipos	39	1,519 (0,674-3,424)	p= 0,3129

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, a prevalência de pólipos serrilhados e adenomatosos em pacientes com RCU foi de 16,2%. Essa prevalência foi maior quando comparada à encontrada em outros países. Um estudo realizado em Londres com 150 pacientes com RCU, com média de idade de 52 anos, mostrou prevalência de pólipos adenomatosos de 4%, menor quando comparado a 12% da população geral ($p < 0,01$).³⁰ Na Turquia, a prevalência foi 2,2% (média de idade $35,9 \pm 13,5$ anos).⁴⁷ Essa discrepância pode estar relacionada a diferenças étnicas e geográficas.

Em relação aos pólipos serrilhados, nossa análise identificou prevalência de 1,6%. Dado semelhante a um estudo recente que avaliou 2.035 colonoscopias de pacientes com RCU, cuja prevalência foi de 1,8%.⁵⁰

Em estudo retrospectivo realizado em nossa região, a prevalência de pólipos serrilhados na população geral (média de idade $61,3 \pm 11,5$ anos) foi de 0,6%.⁵¹

Dados sobre a prevalência de pólipos adenomatosos na população brasileira sem DII são escassos. Os programas de rastreamento de CCR nos quais a colonoscopia foi realizada em indivíduos acima de 50 anos com teste imunológico fecal (FIT) positivo apresentaram dados variáveis. Guimarães et al. relataram alta taxa de detecção de adenoma (61%) em indivíduos com FIT positivo e média de idade de $57 \pm 4,45$ anos.⁵² Em estudo prospectivo realizado em nosso serviço, a prevalência de pólipos em indivíduos com FIT positivo (média de idade $55,07 \pm 5,49$ anos), que realizaram colonoscopia, foi de 37,6% no primeiro ano e 30,3% no segundo ano de implementação do programa de prevenção de CCR.⁵³

Esses números são superiores ao da nossa análise, que encontrou uma prevalência de 16,2% em indivíduos com mediana de idade à primeira colonoscopia de 44 anos. Uma menor prevalência de adenomas em pacientes com RCU também foi relatada por outros autores. Em uma coorte retrospectiva de 403 pacientes com RCU acima de 40 anos (82,6% com colite esquerda ou extensa) e seguimento médio de 6,3 anos, a prevalência de adenomas colorretais foi de 11,3%.⁵⁴ Em outra análise retrospectiva, a prevalência de pólipos adenomatosos na colonoscopia índice em pacientes com RCU acima de 50 anos foi inferior ao grupo controle (13/206 [6,3%] *versus* 162/624 [25,9%]).⁵⁵

O paradoxo entre o alto risco de CCR e a aparente baixa prevalência de pólipos adenomatosos em indivíduos com RCU sugere que a via adenoma-carcinoma não

seja a principal para o desenvolvimento do CCR, visto que este pode se desenvolver a partir da inflamação crônica do cólon.³² Outras teorias foram consideradas para essa aparente menor prevalência de pólipos pré-neoplásicos na RCU, como o efeito protetivo e anti-inflamatório dos aminossalicilatos, maior reatividade imunológica no cólon responsável pela eliminação de células precursoras do adenoma, bem como dificuldade na detecção de pólipos em mucosa inflamada e com numerosos pseudopólipos.^{55,56} Em nosso estudo, os pacientes em remissão endoscópica (Escore de Mayo 0/1) apresentaram mais pólipos que os pacientes em atividade (77% dos pacientes em remissão *versus* 23% pacientes em atividade endoscópica apresentavam pólipos), o que corrobora a hipótese de uma maior dificuldade na detecção de pólipos no contexto da inflamação e destaca a importância da realização da colonoscopia de vigilância durante a remissão endoscópica. Ainda, o fato de 44,6% dos pacientes apresentarem atividade ao exame endoscópico (Escore de Mayo >1) pode ter camuflado a detecção de pólipos adenomatosos e serrilhados.

A idade (ao momento do diagnóstico e na primeira colonoscopia) e maior IMC foram identificados como fatores relacionados ao risco de desenvolvimento de pólipos. A mediana de idade tardia na primeira colonoscopia (44 anos) pode refletir o fato de a maioria dos pacientes da amostra terem apresentado os primeiros sintomas entre 17 e 40 anos (62,9%).

Observou-se que a idade acima de 41 anos aumentou em 2,8 vezes o risco de desenvolver pólipos. Na população geral, é consenso que a prevalência de pólipos pré-neoplásicos aumenta com a idade, e desde 2021 o Colégio Americano de Gastroenterologia sugere iniciar o rastreamento do CCR aos 45 anos. Esta estratégia visa a detecção precoce de adenomas avançados e do CCR, e tem como objetivo a redução nas taxas de mortalidade.⁴⁴

Em nossa análise, um IMC mais elevado foi relacionado a um aumento de 11,2 vezes no risco de desenvolver pólipos. Uma possível explicação seria a contribuição do estado inflamatório (aumento do fator de necrose tumoral e da interleucina-6) de pacientes com sobrepeso/obesidade para o desenvolvimento de pólipos adenomatosos e CCR.⁵⁷

Estudo chinês que avaliou os fatores de risco para desenvolvimento de pólipos na população geral relatou que indivíduos com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e com alterações metabólicas têm risco aumentado de desenvolver pólipos adenomatosos e não adenomatosos ($p < 0,001$).⁵⁷

Interessante salientar a alta taxa de sobrepeso/ obesidade na população estudada. Indivíduos com DII geralmente são estigmatizados como desnutridos, entretanto 45% dos nossos pacientes apresentaram IMC maior ou igual a 25 kg/m².

Onze dos trinta e nove pacientes apresentaram pólipos nas colonoscopias subsequentes. No nosso estudo, fatores como atividade inflamatória, número, histologia, conformação, tamanho e localização dos pólipos não foram associados à recorrência. Embora alguns autores relacionem a presença de inflamação ativa, número de pólipos (≥ 3), displasia de alto grau e localização proximal como fatores associados à recorrência de pólipos na população geral.³⁸ O número restrito de pacientes que apresentaram pólipos nas colonoscopias subsequentes pode representar uma limitação para análise dos fatores de risco para recorrência.

O único caso de neoplasia ocorreu em paciente do sexo masculino, 32 anos (15 anos de doença, CEP concomitante, com pancolite ativa e refratária ao tratamento com infliximabe). A colonoscopia mostrou lesão plano-elevada de 15 mm no ceco (adenoma com displasia de alto grau na biópsia) e displasia multifocal de alto grau em biópsias direcionadas de áreas suspeitas nos demais segmentos cólicos. Após retocolectomia total com reservatório ileal, a análise da peça cirúrgica foi compatível com adenocarcinoma bem diferenciado no ceco medindo 17 mm x 10 mm, com invasão até a camada muscular, invasão perineural, sem invasão vascular ou linfática e sem metástase linfonodal. A triagem do CCR em todos os pacientes com RCU deve ser iniciada após 8 anos do início dos sintomas para rastrear lesões neoplásicas, avaliar a extensão da doença e excluir displasia.²⁰ O intervalo das colonoscopias subsequentes dependerá de fatores de alto risco para neoplasia (pancolite, associação com CEP e/ou presença de atividade inflamatória intensa). Pacientes com risco aumentado de CCR devem ser submetidos a colonoscopias anuais.²⁰

A menor idade ao diagnóstico é fator associado à gravidade da DII.¹ Em nossa análise, pacientes com atividade endoscópica eram mais jovens que os pacientes em remissão (mediana de idade de 32 anos *versus* 39 anos) e apresentavam doença mais severa, visto que 56% dos pacientes em atividade endoscópica necessitaram de imunobiológicos, comparado a 39% dos pacientes em remissão ($p < 0,001$).

Nosso estudo possui algumas limitações. É um estudo retrospectivo e unicêntrico. Em nossa análise, não foi incluído um grupo controle (indivíduos sem retocolite ulcerativa) pareado por idade, para elucidar a real diferença na prevalência de pólipos em pacientes com e sem RCU. Durante a revisão dos prontuários, a falta de alguns

dados, como história prévia de tabagismo e história familiar de DII, limitou a avaliação do real impacto destas variáveis no desenvolvimento de pólipos.

7. CONCLUSÃO

A prevalência de pólipos adenomatosos e serrilhados em pacientes com RCU foi de 16,2%.

Quanto às características clínicas da nossa amostra, alguns pontos merecem destaque: em nossa análise 45% dos indivíduos com RCU apresentaram sobrepeso ou obesidade, ressaltando que essa entidade não está relacionada apenas com quadros de desnutrição; na avaliação da atividade endoscópica, os pacientes com escores de Mayo \geq 1 eram mais jovens, o que corrobora a maior severidade da doença neste grupo de pacientes; dentre os pacientes com pólipos, 77% encontravam-se em remissão endoscópica, enfatizando a importância da realização dos exames de rastreamento fora do cenário de inflamação.

A idade ao diagnóstico acima de 41 anos, maior idade à primeira colonoscopia e IMC mais elevado foram fatores associados à presença de pólipos pré-neoplásicos.

Não houve fatores associados à recidiva de pólipos em nossa amostra dentre os fatores avaliados.

8. REFERÊNCIAS

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 junho; 11(6): p. 649-670.
2. Mark YM, Zhao M, Chien Ng S, Burrirsch J. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: East Meets West. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 março; 35(3): p. 380-389.
3. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, Kim KH, Ahn IM, Song JY. Incidence and Natural Course of Inflammatory Bowel Disease in Korea, 2006-2012: A Nationwide Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 março; 21(3): p. 630-630.
4. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loffus Jr EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 junho; 15(6): p. 857-863.
5. Souza MHLP, Troncon LEA, Rodrigues CM, Viana CFG, Onofre PH, Monteiro RA. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arq. Gastroenterol*. 2002 abril; 39(2): p. 98-105.
6. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 outubro; 11: p. 423-420.
7. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, Silva RM. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015 janeiro; 21(4): p. 1197-1206.
8. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Aer Gastroenterol*. 2019 janeiro; 46(1): p. 20-25.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut*. 2006 junho; 55(6): p. 749-753.

10. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 abril; 389: p. 1756-1770.
11. Ungar B, Kopylov U. Long-term outcome of ulcerative proctitis. *United European Gastroenterol J*. 2020 outubro; 8(8): p. 847-848.
12. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K. econd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 dezembro; 6(10): p. 965-990.
13. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 novembro; 380(9853): p. 1606-1619.
14. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis*. 2021 julho; 53(7): p. 803-808.
15. Schoroder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1987 dezembro; 317(26): p. 1625-1629.
16. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 setembro; 110(9): p. 1324-1338.
17. Shah SC, Colombel JF, Sands B, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 setembro; 14(9): p. 1245-1255.
18. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, Queiroz NSF, et al. Second brazilian consensus on the management of ulcerative colitis in adults : a consensus of the brazilian organization for crohn's disease and colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023 março; p: 51-84.
19. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM. E-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 abril; 160(5): p. 1570-1583.

20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 fevereiro; 13(2): p. 144-164.
21. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Sulais EA, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohn's Colitis*. 2023 junho; 17(6): p.827-854.
22. Alkandari A, Thayalasekaran S, Bhandari M, Przybysz A, Bugajski M, Basset P, et al. Endoscopic Resections in Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre European Outcomes Study. *J Crohns Colitis*. 2019 outubro; 13(11): p. 1394-1400.
23. Bisschops R, Bessissow T, Dekker E, East JE, Para-Blanco A, Rangunath K, et al. Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2017 dezembro; 86(6): p. 1100-1106.
24. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015 maio; 81(5): p. 1101-1120.
25. Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R, Akinola O, Lethebe BC, Lowerison M, et al. A Randomized Trial Comparing High Definition Colonoscopy Alone With High Definition Dye Spraying and Electronic Virtual Chromoendoscopy for Detection of Colonic Neoplastic Lesions During IBD Surveillance Colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2018 fevereiro; 113(2): p. 225-234.
26. Na SO, Moon W. Recent advances in surveillance colonoscopy for dysplasia in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc*. 2022 novembro; 55(6): p.726-735.
27. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 abril; 19(2): p. 1-17.
28. Mohan BP, Khan SR, Chandan S, Kassab LL, Ponnada S, Asokkumar R, et al. Endoscopic resection of colon dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2021 janeiro; 93(1): p. 59-67.
29. Blonski W, Kundu R, Lewis J, Aberra F, Osterman M, Lichtenstein . Is dysplasia visible during surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis? *Scand J of Gastroenterol*. 2008; 43(6): p. 698-703.

30. Kitiyakara T, Bailey DM, McIntyre AS, Gorad DA. Adenomatous Colonic Polyps are Rare in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 abril; 19(8): p. 879-887.
31. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001 abril; 48(4): p. 526-535.
32. Sugimoto S, Naganuma M, Iwao Y, Matsuoka K, Shimoda M, Mikami S, et al. Endoscopic morphologic features of ulcerative colitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement. *Gastrointest Endosc.* 2017 março; 85(3): p. 639-645.
33. Su H, Kang Q, Wang H, Yun H, Duan L, Liu Y et al. Changes in expression of p53 and inflammatory factors in patients with ulcerative colitis. *Exp Ther Med.* 2019 abril; 17(4): p. 2451-2456.
34. Kitamoto HN, Kitamoto S, Kamada N. Inflammatory bowel disease and carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2022 junho; 41(2): p. 301-316.
35. Yao D, Dong M, Dai C, Wu S. Inflammation and Inflammatory Cytokine Contribute to the Initiation and Development of Ulcerative Colitis and Its Associated Cancer. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 setembro; 25(10): p. 1595-1602.
36. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *Am J Gastroenterol.* 2012 setembro; 107(9): p.1315-1330.
37. Jouret-Mourin A, Gebes K. Serrated Lesions of the colorectum, a new entity: what should a clinician/endoscopist know about it? *Acta Gastroenterol Belg.* 2012 junho; 75(2): p.197-202.
38. Parian AMP, Lazarev MG. Serrated Colorectal Lesions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 janeiro; 14(1): p. 19-25.
39. Brcic I, Dawson H, Grochenig HP, Hogenauer C, kashofer K. Serrated Lesions in Inflammatory Bowel Disease: Genotype-Phenotype Correlation. *Int J Surg Pathol.* 2021 fevereiro; 29(1): p. 46-53, 2020.
40. Shen J, Gibson JA, Schulte S, Khurana H, Farraye FA, Levine J, et al. Clinical, Pathologic, and Outcome Study of Hyperplastic and Sessile Serrated Polyps in Inflammatory Bowel Disease. *Hum Pathol.* 2015 outubro; 46(10): p. 1548-1556.
41. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and Cancer of the Large Bowel: A Necropsy Study in Liverpool. *Gut.* 1982 outubro; 23(20): p. 835-842.

42. Johannsen LG, Momsen O, Jacobsen NO. Polyps of the Large Intestine in Aarhus, Denmark . An Autopsy Study. *Scand J Gastroenterol.* 1989 setembro; 24(7): p. 799-806.
43. Lee LH, Iacucci M, Gasia MF, Ghosh S, Panaccione R, Urbanski S. Prevalence and Anatomic Distribution of Serrated and Adenomatous Lesions in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017; p. 1-8.
44. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021 março; 116 (3): p. 458-479.
45. Laish I, Shurani A, Barkay O, Konikoff FM, Naftali T. Low Prevalence of Dysplastic Polyps in Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 março; 41(2): p. 204-209.
46. Subramanian V, Chatu S, Echterdiek F, Banerjee A, Finlayson C, Pollik RCG V. et al. Patients with Endoscopically Visible Polypoid Adenomatous Lesions Within the Extent of Ulcerative Colitis Have an Increased Risk of Colorectal Cancer Despite Endoscopic Resection. *Dig Dis Sci.* 2016 outubro; 61(10): p. 3031-3036.
47. Kekilli M, Dagli U, Kalkan IH, Tunc B, Disibeyaz S, Ulker A, et al. Low incidence of colorectal dysplasia and cancer among patients with ulcerative colitis: A Turkish referral centre study. *Scand J Gastroenterol.* 2010 abril; 45(4): p. 434-439.
48. Abdullah AS, Ben A, Jason G, Timothy D, Matthew C, Megan R, et al. Individuals with Inflammatory Bowel Disease May Have a Greater Cancer Risk from Sporadic Adenomas than DALM. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 dezembro; p. 64.
49. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005 junho; 37(6): p. 570-778.
50. Nishio M, Kunisaki R, Shibata W, Ajioka Y, Hirasawa K, Takase A, et al. Serrated polyps in patients with ulcerative colitis: Unique clinicopathological and biological characteristics. *PloS One.* 2023 fevereiro;18(2): p. 1-16
51. Oliveira PSP, Carvalho RB, Magro DO, Camargo MG, Martinez CAR, Coy CRS. A Retrospective Analysis of Colorectal Serrated Lesions from 2005 to 2014 in a

- Single Center: Importance of the Establishment of Diagnostic Patterns. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 outubro; p. 1-6.
52. Guimaraes DP, Mantuan LA, Oliveira MA, Junior RL, Costa AM, Rossi S, et al. The Performance of Colorectal Cancer Screening in Brazil: The First Two Years of the Implementation Program in Barretos Cancer Hospital. *Cancer Prev Res*. 2021 fevereiro; 14(2): p.241-252.
53. Pinheiro LV. Unicamp colorectal câncer screening program- data analysis and development of institutional follow-up protocol [master's thesis]. Campinas. State University of Campinas- UNICAMP. 2018; p. 1-51.
54. Gordillo J, Zabana Y, Garcia-Planella E, Liaó J, Gich I, Marín L, et al. Prevalence and Risk Factors for Colorectal Adenomas in Patients with Ulcerative Colitis. *United European Gastroenterol J*. 2018 março; 6(2): p. 322-330.
55. Ben Horin S, Izhaki Z, Haj-Natur O, Segev S, Eliakim R, Avidam B. Rarity of adenomatous polyps in ulcerative colitis and its implications for colonic carcinogenesis. *Endosc*. 2016 março; 48(3): p. 215-222.
56. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol*. 2008 julho; 14(25): p. 3937-3947.
57. Chao G, Zhu Y, Fang L. Retrospective study of risk factors for colorectal adenomas and non-adenomatous polyps. *Transl Cancer Res*. 2020 março; 9(3): p.1671-1677.

ANEXO 1 : Justificativa para Ausência de TCLE

Ao Comitê de Ética em Pesquisa,

O projeto ACHADOS ENDOSCÓPICOS EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, que tem como responsável a aluna Flávia Carolina Oliveira e orientadora Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz, será um estudo observacional, retrospectivo.

Trata-se de uma tese de mestrado do curso de pós graduação em clínica médica da faculdade de ciências médicas da Unicamp. Neste estudo serão coletados dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais da Unicamp no período de junho 2009 a dezembro de 2019. A pesquisa tem como objetivo avaliar a adesão às recomendações de vigilância do CCR em pacientes com retocolite ulcerativa e descrever a prevalência de pólipos intestinais nesta população. Nesta pesquisa será feita apenas a análise de dados que já constam no prontuário médico. Não será realizado qualquer exame, intervenção ou procedimento adicional. A pesquisa não requer contato físico com os pacientes, respeitando as orientações de distanciamento impostas pela pandemia da COVID-19. Em nossos ambulatórios estão mantidos apenas atendimentos prioritários, dificultando o contato com a maior parte dos pacientes. Além disso, uma parcela de pacientes perdeu o seguimento clínico, com dados de telefone e endereço desatualizados no sistema do HC.

As pesquisadoras comprometem-se a seguir os princípios éticos da Resolução CNS 196/96, preservando integralmente a privacidade de todos os participantes do estudo, garantindo o sigilo dos dados e o não compartilhamento de informações.

Tendo em vista o exposto acima, solicitamos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), conforme previsto na Resolução 466/12 IV. 8 – “Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre o pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/ CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento”

Por fim, assumimos a responsabilidade pela fidedignidade das informações e aguardamos deferimento.

Data: 06/05/21

Flávia C. Oliveira

Flávia Carolina Oliveira

Pesquisadora Colaboradora

Cristiane

Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz

Pesquisadora Responsável

ANEXO 2 : Parecer Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

Parecer Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACHADOS ENDOSCÓPICOS EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA

Pesquisador: FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46691321.0.0000.5404

Instituição Proponente: Gastrocentro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.781.031

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Introdução: Pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DIIs), incluindo a retocolite ulcerativa (RCUI) e a doença de Crohn (DC), têm um risco aumentado de desenvolver câncer colorretal (CCR). Este risco foi estimado em 2 a 5 vezes maior em comparação com a população geral da mesma faixa etária e aumenta de acordo com a duração da doença, extensão da colite, história familiar de CCR, presença de colangite esclerosante primária (CEP) e o grau de inflamação endoscópica e microscópica. Estima-se que o CCR seja responsável por 10 a 15% das mortes em paciente com DIIs. A RCUI é caracterizada por inflamação da mucosa restrita ao cólon. Ela é subdividida em três tipos, conforme a

classificação de Montreal, que prediz a extensão máxima da doença vista pela colonoscopia: proctite, colite esquerda (até a flexura esplênica) e colite extensa (além da flexura esplênica). Acredita-se que pacientes com proctite não possuam risco maior de CCR em comparação com a população em geral. O mecanismo básico do desenvolvimento do CCR em pacientes com DII em atividade parece ser secundário à inflamação crônica e disbiose gerada em uma mucosa que sofre constante reepitelização até o aparecimento da displasia. As instabilidades cromossômicas e de microssatélite são responsáveis pela progressão do tecido displásico para CCR. Entretanto, o diagnóstico de lesões pré-neoplásicas nestes pacientes pode ser prejudicado, pois a inflamação crônica dificulta a sua detecção. Alguns autores defendem que a carcinogênese associada à colite difere em algumas etapas do desenvolvimento de neoplasia colorretal esporádica. No contexto das DIIs, é possível ocorrer uma sequência que passa pela inflamação, displasia e carcinoma, sem necessariamente, haver a detecção de um adenoma. Ainda, podem ser encontrados dois ou mais cânceres síncronos primários, e essa multifocalidade se deve, primordialmente, à inflamação difusa da mucosa. Existe a possibilidade do CCR na doença inflamatória intestinal surgir na ausência de displasia, ou sem progressão de displasia de baixo para alto grau. No entanto, a displasia de qualquer grau ainda representa o marcador mais confiável de evolução para neoplasia na DII. A avaliação histológica da mucosa pode ser classificada em negativa para displasia, indefinida, displasia de alto grau ou displasia de baixo grau. Pela baixa concordância entre observadores, esta última deve ser confirmada por um patologista gastrointestinal experiente. Ao exame endoscópico, a displasia na DII tende a ser sutil, e pode ser encontrada como uma área discretamente elevada, irregular, avermelhada, com nodularidade, friável ou com perda do padrão vascular. Morfologicamente as lesões encontradas nestes pacientes podem ser polipoides, e são classificadas em pediculadas, semipediculadas ou sésseis; ou não polipoides. As lesões polipoides se assemelham a adenomas em pacientes sem DII, já as não polipoides, especialmente quando irregulares ou ulceradas, possuem uma estrita relação com o adenocarcinoma síncrono ou metacrônico. Recentemente, as displasias não polipoides têm taxas de detecção maiores que no passado, em virtude da propagação da endoscopia de alta definição e da cromoscopia. Fundamentado no risco aumentado de CCR, diretrizes recomendam colonoscopia de vigilância 8 anos após o início dos sintomas para todos os pacientes com RCUI (exceto naqueles com proctite), ou no momento do diagnóstico caso o paciente apresente CEP concomitante. Além disso é preconizado o seguimento com colonoscopia anual para pacientes de alto risco (CEP, antecedente de displasia e estenose

nos últimos 5 anos, familiar de CCR em parente de primeiro grau com menos de 50 anos e doença extensa em atividade), e a cada 2 ou 3 anos para pacientes com risco intermediário (colite extensa com inflamação leve ou moderada, pseudopólipos inflamatórios e história familiar de CCR em parente de primeiro grau com mais de 50 anos), Pacientes sem características para risco alto ou intermediário, devem ser seguidos a cada 5 anos. Não obstante, outros fatores como inflamação prolongada, idade precoce ao diagnóstico e extensão da doença (pancolite na RCUI e envolvimento de mais de 50 % do cólon na DC), também são condições que elevam o risco de CCR e não devem ser preteridas. É importante salientar que a vigilância colonoscópica deve preferencialmente ser realizada com a RCUI em remissão, pois quando em atividade, a distinção entre inflamação e displasia torna-se laboriosa. Ainda, devido elevada complexidade, o seguimento das DIIs deve levar em consideração a expertise local, e a utilização de técnicas que aumentem as taxas de detecção de displasia, como a cromoendoscopia com biópsias dirigidas. Alguns estudos defendem a realização de biópsias aleatórias (dois ou quatro quadrantes a cada 10 cm) associadas à cromoscopia, em indivíduos com antecedente de neoplasia, CEP concomitante ou cólon de aparência tubular à colonoscopia. É improvável que as biópsias aleatórias detectem neoplasia na ausência destes três fatores. Os apoiadores dessa estratégia enfatizam que a maior parte das displasias nos indivíduos com RCUI é invisível. Entretanto, Rutter e seus colaboradores avaliaram 2204 colonoscopias de vigilância entre 1988 e 2002, e encontraram que 77.3% das lesões pré-neoplásicas eram visíveis à colonoscopia contra 22.7% de lesões invisíveis. Outros estudos corroboram esta hipótese, fundamentados na baixa acurácia diagnóstica das biópsias aleatórias, que são capazes de detectar displasia em apenas uma a cada mil biópsias realizadas, além de prolongar o tempo e elevar o custo do exame. A maioria dos guidelines concordam que alguns fatores são indispensáveis para uma vigilância de alta qualidade, como o preparo adequado do cólon, o uso de aparelhos de alta definição e a cromoendoscopia com índigo-carmim. A cromoendoscopia com magnificação é um recurso crescentemente recomendado para vigilância do CCR em pacientes com DII, e, deve ser realizada inclusive quando há antecedente de displasia invisível, com objetivo de identificar a lesão. Quando se compara esta com a colonoscopia convencional a probabilidade de se detectar qualquer tipo de displasia é 8.9 vezes maior. Não se recomenda o uso do narrow-band imaging (NBI) como substituto da colonoscopia de luz branca, e mais estudos para avaliar sua eficácia são requeridos. Apesar do extenso conhecimento da relação entre CCR e RCUI, o risco de neoplasia intestinal secundária a

lesões polipoides e não polipoides nestes pacientes não é bem definido e diretrizes possuem baixa qualidade de evidências. Entretanto, mesmo em meio a incertezas, é proposto que, quando visível, e com margem bem delimitada, estas lesões devam ser ressecadas endoscopicamente. Casos em que há suspeita de invasão profunda ou multicentricidade devem ser encaminhados pra cirurgia. Vale ressaltar que a inflamação crônica e a fibrose de submucosa tornam a ressecção endoscópica desafiadora, com dificuldade de ressecção completa e maiores riscos de eventos adversos. Desta forma, na RCUI o risco de CCR é bem estabelecido, entretanto dados sobre a prevalência de adenomas colorretais nestes pacientes são escassos embora alguns estudos relatem uma prevalência que varia de 3 a 11.7 %. Além disso, poucos autores avaliaram os fatores de risco para o desenvolvimento destas lesões e o risco de adenomas colorretais metacrônicos nessa população.

Hipótese: Deve haver uma maior prevalência de pólipos adenomatosos em pacientes com RCUI. É esperado que a detecção precoce destas lesões durante a colonoscopia de vigilância e seu respectivo tratamento endoscópico previnam o surgimento de CCR.

Metodologia Proposta: Neste estudo retrospectivo e transversal, serão revisados prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais atendidos no ambulatório de gastroenterologia do HC/ Unicamp e da coloproctologia do Gastrocentro/ Unicamp no período de junho 2009 a dezembro de 2019. Os critérios de inclusão serão pacientes com diagnóstico definitivo de retocolite ulcerativa e com doença em remissão endoscópica. Dentre as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes, serão avaliados, idade, gênero, extensão doença intestinal (pancolite, colite extensa ou colite esquerda), CEP concomitante, o tempo de diagnóstico, tratamento medicamentoso, a presença de lesões à colonoscopia, tamanho, número, localização e histologia das lesões. As lesões serão categorizadas como polipoides ou não polipoides de acordo com a classificação de PARIS. As lesões de crescimento lateral serão classificadas em granular (homogênea ou nodular mista) e não granular (plano elevada ou pseudodeprimida). O diagnóstico de adenoma colorretal será definido após a análise histológica por patologista gastrointestinal experiente e este será caracterizado como de alto risco quando maior ou igual a 10 mm, presença de componente viloso ou displasia de alto grau. Será relatado o método de ressecção endoscópica utilizado para tratamento das lesões (mucosectomia ou ressecção endoscópica submucosa). Ainda, serão avaliados

os recursos endoscópicos utilizado no momento do diagnóstico da lesão (endoscopia com luz branca, cromoendoscopia e/ou NBI).

Critério de Inclusão: Os critérios de inclusão serão pacientes com diagnóstico definitivo de retocolite ulcerativa e com doença em remissão endoscópica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a adesão às recomendações de vigilância do CCR em pacientes com RCUI. Descrever a prevalência de pólipos intestinais em pacientes com RCUI atendidos nos ambulatórios de gastroenterologia e coloproctologia da Unicamp.

Objetivo Secundário: Avaliar as características endoscópicas e histológicas dos pólipos intestinais em pacientes com RCUI. Relatar o método de tratamento endoscópico empregado para ressecção. Avaliar o impacto do rastreamento na detecção precoce de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador:

Riscos: A não participação nesta pesquisa NÃO trará nenhum prejuízo ao atendimento ambulatorial dos pacientes. O ÚNICO RISCO previsível seria a quebra do sigilo. - **Sigilo e privacidade:** O paciente terá garantia que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Os resultados deste estudo NÃO constarão no prontuário médico. Na divulgação dos resultados finais (apresentação em congressos ou artigos científicos) os nomes dos pacientes não serão citados.

Benefícios: Não haverá benefícios diretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Este protocolo de pesquisa intitulado "ACHADOS ENDOSCÓPICOS EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA" de responsabilidade da Dra FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA; juntamente com as doutoras CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ e Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono. Projeto retrospectivo realizado no Gastrocentro. Está relacionado com a análise de 300 prontuários de pacientes atendidos no ambulatório

de doenças inflamatórias intestinais atendidos no ambulatório de gastroenterologia e coloproctologia do Gastrocentro/ Unicamp no período de junho 2009 a dezembro de 2019. Visa, entre outros objetivos, a avaliação histológica das lesões. Terá financiamento próprio e análise dos prontuários prevista para 06/2021 e término do projeto (com apresentação) para 12/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "FOLHA_DE_ROSTO.pdf" - Adequado
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1745579.pdf"+ "TCC_EDA_DII.pdf" - Adequados
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1745579.pdf" - Adequado
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1745579.pdf" + "TCC_EDA_DII.pdf" - Adequados
- 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi apresentado o documento "Justificativa_TCLE.pdf"- Adequado e pede dispensa.
- 6 - Currículo do pesquisador principal:"CURRICULO2019.pdf" - Adequado

Recomendações:

Esclarecemos que a Resolução 196/96 foi revogada e substituída pela Resolução 466/12 CNS/MS.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)” publicada em 09/05/2020, referente ao

item II. “Orientações para Pesquisadores”:

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.

- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.

- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado (Vide item acima "Recomendações").

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante 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 (quando aplicável).

- 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 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 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 e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. 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.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1745579.pdf	11/05/2021 13:05:35		Aceito
Outros	VinculoDraCristiane.jpg	11/05/2021 13:02:29	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito
Outros	COMPROVANTE_VINCULO.pdf	10/05/2021 19:09:02	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_TCLE.pdf	06/05/2021 17:50:41	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC_EDA_DII.pdf	05/05/2021 22:26:19	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Vinculo_orientadora.pdf	05/05/2021 15:34:11	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	05/05/2021 15:30:57	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	30/04/2021 20:29:29	FLAVIA CAROLINA OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 15 de Junho de 2021

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))