

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MATHEUS LENCI MARQUES

AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANATÔMICAS E HISTOLÓGICAS
DOS PÓLIPOS COLORRETAIS DE ACORDO COM SUA LATERALIDADE E SUA
ASSOCIAÇÃO COM RECIDIVA APÓS MUCOSECTOMIA.

CURITIBA

2022

MATHEUS LENCI MARQUES

AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANATÔMICAS E
HISTOLÓGICAS DOS PÓLIPOS COLORRETAIS DE ACORDO COM SUA
LATERALIDADE E SUA ASSOCIAÇÃO COM RECIDIVA APÓS MUCOSECTOMIA.

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Medicina Interna e
ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Odery Ramos Junior

Co orientadores: Prof. Glaci Letchacovski Moura e
Prof. Dr. Guilherme Francisco Gomes.

CURITIBA

2022

M357 Marques, Matheus Lenci

Avaliação das características clínicas, anatômicas e histológicas dos pólipos colorretais de acordo com sua lateralidade e sua associação com recidiva após mucosectomia [recurso eletrônico] / Matheus Lenci Marques. – Curitiba. 2022.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Odery Ramos Junior

Coorientador: Profa. Dra. Glaci Letchacovski Moura

Prof. Dr. Guilherme Francisco Gomes

1. Neoplasias colorretais. 2. Lateralidade funcional. 3. Pólipos. I. Ramos Junior, Odery. II. Moura, Glaci Letchacovski. III. Gomes, Guilherme Francisco. IV. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

NLM: WI 529

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **MATHEUS LENCI MARQUES** intitulada: "**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANATÔMICAS E HISTOLÓGICAS DOS PÓLIPOS COLORRETAIS DE ACORDO COM SUA LATERALIDADE E SUA ASSOCIAÇÃO COM RECIDIVA APÓS MUCOSECTOMIA.**", sob orientação do Prof. Dr. ODERY RAMOS JUNIOR, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 25 de Março de 2022.

Assinatura Eletrônica

25/03/2022 13:29:24.0

ODERY RAMOS JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

06/04/2022 10:04:08.0

JULIO CESAR PISANI

Avaliador Externo (SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA - CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica

26/04/2022 13:52:12.0

RAUL ALBERTO ANSEMI

Avaliador Externo (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Raul da Cunha Marques e Célia Bordin Lenci, não apenas pela formação, mas também pelo apoio e carinho em todos os momentos.

Ao meu irmão, Gustavo Lenci Marques, responsável por despertar o interesse científico em mim e ser o maior apoiador e incentivador para a realização deste projeto.

A minha esposa, Ana Cristina Boni Brandão Lenci Marques, pela compreensão, carinho e incentivo durante esse projeto.

Aos mestres Dr. Adriano Gonçalves e Silva, Dra. Gisah Guilgen e Dra. Glaci Letchacovski Moura por todos os ensinamentos sobre a oncologia, não apenas na parte técnica, mas também na parte humana de como exercer a medicina.

Aos meus orientadores Dr. Odery Ramos Junior e Dr. Guilherme Francisco Gomes pelo acompanhamento, incentivo e orientação necessário para a realização do trabalho.

Aos amigos, Vinicius Panichi Musial, Felipe Mansur Martires, Hideki Barbosa Hirota e Lydio Barbier Neto pela amizade e companheirismo durante o projeto.

A todos os professores que fizeram parte direta ou indiretamente de minha formação.

A toda equipe do serviço de Oncologia, Patologia e Endoscopia do Hospital Nossa Senhora das Graças pelo apoio durante o projeto.

“A vida é arte do encontro. Embora haja tanto desencontro pela vida.”

Vinicius de Moraes

RESUMO

Introdução: Diversos estudos recentes relatam a diferença prognóstica e biológica entre as neoplasias malignas originadas do cólon direito e esquerdo. Entretanto, ainda não temos pleno conhecimento se esta diferença de comportamento biológico já se inicia em lesões precursoras ou apenas nos tumores invasivos. **Objetivos:** Avaliar as diferenças anatômicas, histológicas e clínicas dos pólipos colorretais de acordo com sua lateralidade e suas possíveis correlações com o risco de recidiva. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte histórica em que foram incluídos pacientes submetidos a ressecção por mucosectomia de pólipos colorretais no serviço de endoscopia de um centro de referência em endoscopia no sul do Brasil entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. Foram consideradas como oriundas do lado direito lesões em ceco, colon ascendente e colon transverso e como oriundas do lado esquerdo lesões de colon descendente, sigmoide e reto. **Resultados:** Ao todo foram incluídos 825 pacientes. Lesões a direita foram mais frequentes em pacientes com idade superior ou igual a sessenta anos ($p = 0,017$) e do sexo feminino ($p=0,022$) e, ao avaliarmos suas características histológicas, se apresentaram com menor tamanho em relação as lesões do lado esquerdo ($p=0,001$) e com menor grau de carcinoma *in situ*. ($p < 0,001$). Do total 120 pacientes apresentaram recidiva (14,5%), sendo que destes os de maior fatores associados à probabilidade de recidiva das lesões foram pacientes com idade superior a 80 anos ($p=0,024$), pacientes do sexo feminino ($p=0,037$), presença de lesões a direita ($p= 0,004$) e lesões com a presença de componente de CIS ($p=0,025$). **Conclusão:** Os resultados demonstram que na população estudada ocorreu maior recidiva de lesões localizadas a direita, independente do sexo, histologia e tamanho da lesão. Assim como maior recidiva em pacientes acima dos 80 anos, mulheres e lesões com presença de *carcinoma in situ*, independente de outros fatores.

Palavras-chave: Neoplasia colorretal, lateralidade, mucosectomia, pólipos, adenoma colorretal

ABSTRACT

Introduction: Several recent data report the prognostic and biological difference between malignant neoplasms originating from the right and left colon. However, we are still not fully aware of whether this difference in biological behavior already begins in precursor lesions or only in invasive tumors. **Objectives:** The present study pretend to evaluate the anatomical, histological and clinical differences of colorectal polyps according to their laterality and their possible correlations with the risk of recurrence. **Methods:** This is a population-based retrospective cohort in which patients who underwent resection of colorectal polyps by mucosectomy from January 2010 to December 2018 in the endoscopy service of a private hospital in south of Brazil. Lesions from the right side we considered those originating from the cecum, ascending colon and transverse colon and from the left side those from the descending colon, sigmoid and rectum. **Results:** The study included 825 patients. Lesions from the right colon were more frequent in those aged over 60 years old ($p=0.017$), female ($p=0.022$), analyzing their histological characteristics they were smaller compared to lesions on the left side ($p=0.001$) and with a lower incidence of in situ carcinoma ($p<0.001$). One hundred and twenty patients had a recurrence, and those with the highest risk were represented by the older than 80 year ($p=0.024$), female ($p=0.037$), located on the right side ($p=0.004$) and with the presence of in situ carcinoma ($p=0.025$). **Conclusion:** The results show that in the studied population there was a greater recurrence of polyps originated on the right, regardless of sex, histology and size of the lesion.

Keywords: Colorectal cancer, laterality, recurrence, mucosectomy, polyps, colorectal adenoma

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	CARCINOGENESE DO CÂNCER COLORRETAL.....	12
2.2	RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL	14
2.3	. DEFINIÇÃO DE LATERALIDADE EM CÂNCER COLORRETAL	16
2.4	. DIFERENÇAS ENTRE O CÓLON DIREITO E ESQUERDO	17
2.4.1.	ORIGEM EMBRIOLÓGICA	17
2.4.2.	AMBIENTE E MICROBIOTA INTESTINAL.....	17
2.4.3.	EXPRESSÃO E METILAÇÃO GÊNICA.....	18
2.4.4.	CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES PRECURSORAS	19
3.	OBJETIVOS	20
3.1.	GERAL	20
3.2.	ESPECÍFICO	20
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1.	POPULAÇÃO DO ESTUDO	21
4.2.	ASPECTOS AVALIADOS NOS PACIENTES INCLUÍDOS E NAS LESÕES RESSECADAS	21
4.3.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
5.	RESULTADOS	23
6.	DISCUSSÃO	30
7.	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS.....	34
	ANEXOS	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>CCR</i>	- <i>Câncer colorretal</i>
<i>APC</i>	- <i>Adenomatous polyposis coli</i>
<i>PAF</i>	- <i>Polipose adenomatosa familiar</i>
<i>MSI</i>	- <i>Instabilidade de microssatélites</i>
<i>MSH-2</i>	- <i>MutS protein 2</i>
<i>MSH-6</i>	- <i>MutS protein 6</i>
<i>PMS-2</i>	- <i>Mismatch repair endonuclease PMS2</i>
<i>MLH-1</i>	- <i>MutL homolog 1</i>
<i>DNA</i>	- <i>ácido desoxirribonucleico</i>
<i>RNA</i>	- <i>ácido ribonucleico</i>
<i>HOX</i>	- <i>homeobox gene</i>
<i>AAS</i>	- <i>ácido acetilsalicílico</i>
<i>DBG</i>	- <i>Displasia de baixo grau</i>
<i>DAG</i>	- <i>Displasia de alto grau</i>
<i>CIS</i>	- <i>Carcinoma in situ</i>
<i>ICC</i>	- <i>Índice de comorbidade de Charlson</i>
<i>HNSG</i>	- <i>Hospital Nossa Senhora das Graças</i>

1. INTRODUÇÃO

Câncer colorretal (CCR) é a terceira causa mais comum de neoplasia em homens e mulheres, sendo esperados 1 milhão de novos casos e aproximadamente 500 mil mortes anualmente em decorrência desta doença no mundo. (BRAY *et al.*, 2018). O estadió no momento do diagnóstico e a presença ou não de metástases afeta de maneira importante a sobrevida destes pacientes. Enquanto a sobrevida em 5 anos para doenças localizadas chega a 90%, em pacientes com doença metastática esta sobrevida pode chegar a 10%. (BARAN *et al.*, 2018; WEISS *et al.*, 2018). O aumento importante da realização de rastreio para este tipo de neoplasia vem contribuindo para a queda em sua mortalidade nos últimos anos. (EDWARDS *et al.*, 2010; LEVIN *et al.*, 2008). Esta queda ocorre principalmente pela detecção e retirada de pólipos adenomatosos, que são sabidamente lesões precursoras da grande maioria dos tumores colorretais por meio das mutações da sequência “adenoma-carcinoma”. (GREUTER *et al.*, 2014).

Mesmo com o sucesso do rastreamento para a redução da mortalidade e incidência do câncer colorretal ainda é incerto o papel do rastreio para lesões de cólon direito. Múltiplos estudos observacionais sugerem que a realização de colonoscopia previne a ocorrência de neoplasias localizadas a esquerda, mas podem não proteger contra neoplasias a direita. (BRENNER *et al.*, 2010, 2011; KAHN *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2010).

Esta diferença pode ser justificada tanto por fatores técnicos quanto biológicos. (LEE; MENTER; KOPETZ, 2017). Dentro dos fatores técnicos podemos citar a maior dificuldade para visualização de lesões ao lado direito pela presença de fezes residuais após o preparo colônico. (GUPTA *et al.*, 2012). Nos fatores biológicos cabe destacar tanto a diferente origem embriológica destes segmentos do intestino quanto as diferenças moleculares que ocorrem de acordo com o lado de origem do pólipo, como por exemplo, a presença de deficiência das enzimas de reparo do DNA que é vista com mais frequência nos tumores de cólon direito, podendo conferir crescimento acelerado e consequentemente pior prognóstico a estas lesões. (LEDERLE; RECTOR; BOND, 2006; SALEM *et al.*, 2017). Além disso, estudos sugerem que em comparação ao cólon esquerdo, lesões à direita tendem a ter maior grau de displasia mesmo com menor tamanho. (RONDAGH *et al.*, 2012). Estes fatos, unindo tanto a

parte biológica quanto técnica, podem justificar a persistência de alta incidência e mortalidade de CCR direito mesmo com a realização de colonoscopias de rastreio.

Com base nestas informações, o presente estudo foi planejado visando avaliar as diferenças anatômicas, histológicas e clínicas de pólipos colorretais de acordo com sua lateralidade e suas possíveis correlações com o risco de recidiva após ressecção por mucosectomia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARCINOGENESE DO CÂNCER COLORRETAL

O estudo da carcinogênese do CCR se iniciou a partir da avaliação de pacientes afetados pela polipose adenomatosa familiar (PAF) onde foi descrito o processo chamado “adenoma-carcinoma”. Estes pacientes apresentam uma mutação somática no gene APC, um regulador da via de sinalização do Wnt. Mutações do APC levam a formação de proteínas alteradas, prevenindo a sua ligação com a beta-catenina, permitindo assim que a beta-catenina promova a ativação de diversos oncogenes. Pacientes com a mutação do APC apresentam centenas a milhares de pólipos, predispondo, portanto, a formação de neoplasias malignas em idades mais jovens. Entretanto, mesmo que apenas 1% dos casos de CCR sejam decorrentes de PAF, é interessante observar que mutação do gene APC ativando a via do Wnt está presente na grande maioria dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de cólon, cerca de 80-85%, sendo umas das principais mutações da carcinogênese colorretal. (KINZLER; VOGELSTEIN, 1996).

Outro mecanismo descrito na carcinogênese colorretal é o relacionado a síndrome de Lynch. Esta síndrome de caráter autossômico dominante representa aproximadamente 5% dos casos de CCR. Em geral ocorrem em pacientes mais jovens e com lesões principalmente de cólon direito, além de predispor a outras neoplasias malignas como em ovário, pâncreas, mama, vias biliares, estômago, vias urinárias e intestino delgado. A formação dessas neoplasias ocorrem principalmente pela presença de instabilidade de microssatélites (MSI) que ocorre por mutação nos genes que promovem as enzimas de reparo do DNA, incluindo entre eles o MSH-2, MLH-1, PMS-2 e MSH-6. (DE JONG *et al.*, 2004).

O defeito nos genes de reparo permitem que mutações genéticas espontâneas se acumulem nas células da mucosa do cólon, o que predispõe ao desenvolvimento de displasia e, eventualmente, a neoplasias invasivas, diferentemente do processo de carcinogênese clássico pela sequência “adenoma-carcinoma”, aqui, pólipos serrilhados podem gerar carcinomas (KUIPERS *et al.*, 2015). Instabilidade de microssatélites denota que, com a atividade de reparo do DNA reduzida ou ausente, o tamanho das sequências de códons do DNA variem na divisão celular, tornando assim a replicação do DNA instável. Aproximadamente 10-15% dos casos esporádicos de

CCR também apresentam alterações nas enzimas de reparo do DNA, (GOEL *et al.*, 2003), sendo estas caracterizadas principalmente pelo silenciamento do MLH-1. (NAGASAKA *et al.*, 2010).

Estas alterações nos genes de reparo podem ser identificados por meio da realização de painéis de imuno-histoquímica, apresentando uma sensibilidade de 92% e especificidade de 100%, permitindo a avaliação rápida e custo-efetiva da presença ou não de MSI. (LINDOR *et al.*, 2002). As vias de carcinogênese podem ser vistas na figura 1.

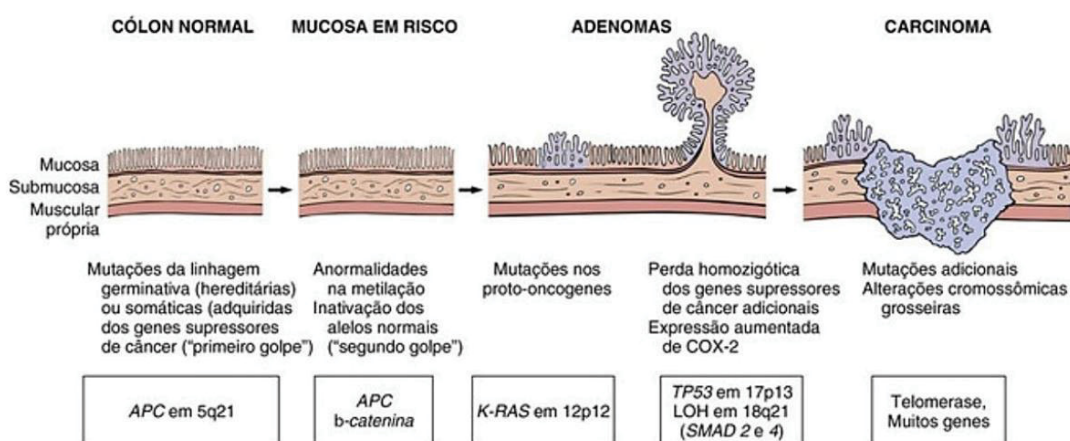


Figura 1. Alterações moleculares e morfológicas na sequência adenoma-carcinoma. Postula-se que a perda de uma das cópias normais do gene supressor de tumor APC ocorra precocemente. Indivíduos podem nascer com um alelo mutante, o que os torna extremamente susceptíveis a desenvolver câncer de cólon, ou a inativação do APC pode ocorrer mais tardiamente na vida. Este é o primeiro "golpe ou etapa" segundo a hipótese de Knudson (KUMAR *et al.*, 2016). Seguidamente, ocorre a perda de uma cópia intacta do APC (segundo "golpe ou etapa"). Outras mutações incluem as no K-RAS, perdas no 18q21 envolvendo SMAD2 (*mothers against decapentaplegic homolog 2*) e SMAD4, e inativação do gene supressor de tumor p53, levando à emergência do carcinoma, no qual mutações adicionais ocorrem. Embora pareça haver uma sequência temporal de mudanças, o acúmulo de mutações é mais importante do que sua ocorrência em uma ordem específica. Reproduzida de KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. Robbins & Cotran Patologia – Bases patológicas das doenças. 9ª edição. Elsevier Editora Ltda. 2016.

2.2 RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

Rastreamento em oncologia é a tentativa de diagnosticar precocemente tumores ou suas lesões precursoras em indivíduos assintomáticos, possibilitando a intervenção e redução na morbidade e mortalidade. (SMITH *et al.*, 2018)

Entre os exames utilizados para o rastreamento do CCR estão incluídos: teste de sangue oculto nas fezes, retossigmoidoscopia, colonoscopia, radiografia baritada e a colonografia.

Os resultados de estudos randomizados indicam que a realização da pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente pode reduzir a mortalidade por CCR em até um terço. (MANDEL *et al.*, 2000). A taxa de resultados falso positivos nos exames de sangue oculto ficam em torno de 1 a 5%. Porém, menos de 10% dos pacientes com o exame positivo tem uma neoplasia sendo que aproximadamente um quinto deles apresentam adenomas colonicos. (CAROL *et al.*, 2014).

Achados de dois estudos de caso controle demonstraram que a realização de retossigmoidoscopia está associada a queda de mortalidade nos pacientes com mais de 50 anos de idade. Outros estudos revelaram que aproximadamente metade dos pólipos são encontrados nos primeiros 35 cm do exame enquanto dois terços a três quartos são encontrados na análise dos primeiros 60 cm. Portanto, o diagnóstico de pólipos em uma retossigmoidoscopia deve obrigatoriamente levar a uma melhor avaliação de todo o cólon por uma colonoscopia. (RANSOHOFF, 2000)

Existem três estudos randomizados utilizando retossigmoidoscopia como método de rastreamento. Um deles, do Reino Unido, demonstrou uma redução importante da mortalidade, justificando seu uso para rastreamento, talvez até mesmo como alternativa a colonoscopia. (ATKIN *et al.*, 2010). Um segundo estudo, da Itália, demonstrou uma redução de 18% na incidência de CCR com o uso deste método. (SEGNAN *et al.*, 2011). O estudo PLCO, dos Estados Unidos, que abrangeu aproximadamente 150 mil participantes, demonstrou uma queda de 21% e 26% na incidência e mortalidade por CCR, respectivamente, quando se fez o uso de retossigmoidoscopia. (SCHOEN *et al.*, 2012). Os 3 estudos citados demonstraram uma importante redução na incidência e mortalidade de tumores localizados no cólon distal, porém sem benefício para os cânceres de proximais, que não são vistos nesse tipo de exame.

Diversos estudos observacionais recentes exploraram os benefícios da colonoscopia na redução da mortalidade por CCR. Pelo menos quatro deles demonstraram que apesar da colonoscopia reduzir a mortalidade no cólon esquerdo ela não apresentava estes mesmo benefícios em lesões a direita. As razões para estes achados ainda são incertas, porém podem estar associadas tanto as diferenças biológicas entre os dois segmentos colônicos, quanto com as questões técnicas do procedimento, sendo mais difícil a visualização de lesões em cólon direito por endoscopistas pouco experientes. (NEUGUT; LEBWOHL, 2010). Outro estudo de caso-controle demonstrou uma redução de 60% na mortalidade câncer colorretal específica com o uso da colonoscopia como método de rastreio, demonstrando também um benefício em pacientes com lesões de cólon direito..(BAXTER *et al.*, 2012), Uma coorte da Universidade de Harvard confirmou o benefício geral do uso de colonoscopia. (NISHIHARA *et al.*, 2013).

Apesar de não existirem estudos prospectivos e randomizados que demonstrem claramente o benefício em mortalidade do uso de colonoscopia no rastreamento do CCR, é prudente a sua recomendação como método de rastreio em populações consideradas de risco intermediário para o desenvolvimento da neoplasia. O racional para seu uso é através da extrapolação dos dados de estudos que utilizaram a retossigmoidoscopia como método e demonstraram a redução na mortalidade para lesões proximais, porém sem redução para lesões distais, que não são vistas neste exame. A colonoscopia deve ser usada como método de escolha em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de neoplasia colorretal, como pacientes com predisposições genéticas ou doença inflamatória intestinal. (LEVIN *et al.*, 2008).

Existe pouca informação disponível quanto ao uso do enema baritado como método de rastreio, não sendo mais indicado para este fim. Atualmente vem crescendo o interesse pelo uso da colonografia, entretanto, até o momento, nenhum estudo demonstrou que ela promova redução na mortalidade. (SMITH *et al.*, 2018).

2.3. DEFINIÇÃO DE LATERALIDADE EM CÂNCER COLORRETAL

Não é uniforme na literatura médica o ponto de divisão entre CCR esquerdo e direito. A definição mais comum nomeia tumores proximais à flexura esplênica como de cólon direito e cânceres na flexura esplênica ou distais a ela como de cólon esquerdo. (MEGUID *et al.*, 2008; WEISS *et al.*, 2018). Este ponto de referência é comumente utilizado porque a maior parte do cólon transversal (dois terços proximais) tem sua origem embriológica no intestino médio e apenas um terço no intestino posterior. Mesmo que o intestino médio de origem a diversos outros órgãos como o intestino delgado e o apêndice, as neoplasias destes órgãos são raras e apresentam biologia e mutações genéticas diferentes da colônica, sendo tratados de maneira distinta, e, por isso, não foram incluídos nos estudos de CCR. (RAGHAV; OVERMAN, 2013; TAGGART *et al.*, 2013)

A vascularização dos segmentos do intestino grosso também é proposta na literatura como uma das características embriológicas pelas diferenças entre direita e esquerda, as artérias mesentéricas superior e inferior irrigam o intestino médio e posterior, respectivamente. Entretanto, esta informação não é rotineiramente descrita durante a ressecção cirúrgica. Para fins práticos, dada a origem embriológica mista do cólon transversal, alguns estudos excluíram este segmento de sua análise. (VENOOK *et al.*, 2016). O segmento retal também é excluído em diversos estudos, principalmente porque as neoplasias em estágio clínico II e III apresentam um tratamento distinto em relação às neoplasias de cólon. (BENEDIX *et al.*, 2010; WEISS *et al.*, 2018). Entretanto, biologicamente, analisando as mutações somáticas e a variação na expressão gênica de micro-RNA, tumores colônicos e retais são indistinguíveis. (MUZNY *et al.*, 2012). Além disso, os tratamentos sistêmicos para essas duas neoplasias em pacientes já metastáticos são idênticos, e diversos estudos incluem os dois segmentos em suas análises. (SCHRAG *et al.*, 2016; VENOOK *et al.*, 2016).

De fato, a frequência de diversas mutações importantes na carcinogênese variam de forma gradual entre o reto e o ceco, dividir o intestino grosso em esquerdo e direito é uma maneira simplista de avaliação, porém pode ser um jeito fácil de identificar variáveis clínicas que demonstrem uma biologia diferente entre as lesões de cada segmento. (YAMAUCHI *et al.*, 2012).

2.4. DIFERENÇAS ENTRE O CÓLON DIREITO E ESQUERDO

2.4.1. ORIGEM EMBRIOLÓGICA

Assim como foi descrito anteriormente, existem origens embriológicas distintas para o cólon direito e esquerdo. Esta diferença na origem e no processo de migração e diferenciação celular durante a embriogênese levam a diferentes expressões gênicas entre o intestino médio e posterior, principalmente no gradiente de vários homeobox (HOX) e outros genes que estabelecem a polarização craniocaudal. Além disso, a colonização craniocaudal do intestino por precursores de neurônios entéricos é influenciada pela expressão de proteínas específicas, dependendo da topografia e resposta biológica. (FU *et al.*, 2004). Portanto, a diferença na origem embriológica entre os cólons contribui para sua biologia distinta.

2.4.2. AMBIENTE E MICROBIOTA INTESTINAL

O intestino grosso é colonizado por um vasto microbioma de bactérias intestinais. A presença de diversas cepas bacterianas, incluindo o *Fusobacterium nucleatum* e bactérias enterotoxigênicas, como *Bacteroides fragilis* e *Enterococcus faecalis*, está associada com o desenvolvimento de CCR. (CASTELLARIN *et al.*, 2012; TOPRAK *et al.*, 2006; WINTERS *et al.*, 1998). Existe apenas uma pequena variação na microbiota entre o cólon direito e esquerdo, sendo que ela permanece de maneira relativamente uniforme ao longo de todo segmento colônico saudável. Entretanto, existe uma diferença importante na microbiota de pacientes que desenvolvem CCR direito ou esquerdo, incluindo a presença de biofilmes bacterianos, conhecidos como camadas de mucina com bactérias aderidas a superfície luminal do epitélio. Biofilmes bacterianos invasivos foram encontrados em 89% dos casos de CCR a direita e em apenas 12% dos casos à esquerda. (DEJEA *et al.*, 2014; FLEMER *et al.*, 2017) Estes biofilmes levam a uma perda importante da expressão das E-caderinas pelo epitélio e aumento da interleucina-6, levando a um desarranjo epitelial e aumento da proliferação celular, demonstrando um importante papel da presença destas bactérias na carcinogênese. (JOHNSON *et al.*, 2015). Portanto, a presença de biofilme bacteriano, levando a alterações epiteliais, pode estar associado ao

desenvolvimento de CCR direito, podendo ser alvo para o desenvolvimento de terapias futuras que alterem o microbioma.

A concentração de ácidos biliares e seus metabólitos, que são potencialmente carcinogênicos, variam entre os diversos segmentos colônicos e são regulados pela sua metabolização pela microbiota intestinal. Sais biliares normalmente são conjugados e sintetizados pelos hepatócitos e secretados na bile. Após serem submetidos a reações enzimáticas durante sua passagem pelo intestino estes sais sofrem conversão em ácido deoxicólico (DCA), sendo reabsorvidos passivamente pelo epitélio intestinal, causando a liberação de radicais livres e dano ao DNA celular. (VENTURI *et al.*, 1997). Estudos epidemiológicos demonstram a correlação entre altos índices de sais biliares nas fezes com o aumento da incidência de CCR e estudos experimentais mostram a relação no aumento do consumo de DCA por ratos e aumento na frequência de CCR. (BERNSTEIN *et al.*, 2011; REDDY *et al.*, 1978). O cólon direito apresenta níveis até 10 vezes maiores de sais biliares e DCA do que o cólon esquerdo, sendo que isto possivelmente contribui para a diferente carcinogênese destes tumores. (THOMAS *et al.*, 2001).

2.4.3. EXPRESSÃO E METILAÇÃO GÊNICA

Existe uma importante diferença nos perfis de expressão gênica entre o cólon direito e esquerdo mesmo em condições normais. A expressão de genes da família do citocromo P450 costuma ser maior no cólon direito do que no esquerdo, sugerindo uma maior exposição a metabólitos das substâncias ingeridas. (GLEBOV *et al.*, 2003). De maneira similar, existe uma diferença significativa nos padrões de metilação dos genes entre o cólon direito e esquerdo, principalmente na prevalência dos genes promotores da metilação das enzimas de reparo do DNA, MLH-1 e MGMT, sendo mais frequente na mucosa normal do lado direito, sugerindo que alterações epigenéticas nas lesões precursoras de cólon direito também se refletem na biologia da neoplasia que pode vir a se desenvolver deste mesmo lado. (MENIGATTI *et al.*, 2009).

2.4.4. CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES PRECURSORAS

Em decorrência de todas as diferenças já citadas e seus fatores predisponentes, as lesões precursoras das neoplasias de cólon direito e esquerdo variam na sua forma de apresentação clínica e histológica. Adenomas serrilhados costumam ser mais frequentes no lado direito. Adenomas tubulares ou tubulovilosos costumam ter uma distribuição uniforme entre todo o segmento colorretal, apesar de apresentarem maior prevalência de displasia de alto grau e adenocarcinomas associados mesmo em lesões menores quando presentes do lado direito. (GUPTA *et al.*, 2012). Estes adenomas apresentam características moleculares distintas, principalmente a presença de MSI em lesões à direita, e, portanto, servem como lesões precursoras para diferentes tipos de CCR. Por conta da diferença na biologia, características anatômicas e aspectos técnicos, como citado anteriormente, o rastreio para CCR com o uso de colonoscopia reduz a prevalência e mortalidade do CCR esquerdo, porém não interfere no CCR direito. (BRENNER *et al.*, 2010).

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Avaliar as diferenças anatômicas, histológicas e clínicas de pólipos colorretais de acordo com sua lateralidade e suas possíveis correlações com o risco de recidiva.

3.2. ESPECÍFICO

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Avaliar se o número de lesões se correlaciona com maior risco de recidiva de acordo com a lateralidade.
- b) Avaliar a diferença na incidência de displasia de alto grau em lesões de cólon direito e esquerdo e sua relação com a recidiva.
- c) Avaliar a presença de MSI de acordo com a lateralidade e sua relação com recidiva.
- d) Avaliar a diferença entre sexo e idade, o local das lesões e sua relação com a recidiva.
- e) Avaliar o tamanho da lesão de acordo com sua lateralidade e sua relação com a recidiva.
- f) Avaliar se a presença de comorbidades se correlaciona com a lateralidade e o risco de recidiva.
- g) Avaliar se o uso de AAS se correlaciona com a lateralidade e o risco de recidiva.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos deste estudo seguiram os preceitos éticos estabelecidos pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná, tendo todos os procedimentos sido verificados e aprovados por este comitê, sob o processo número CAAE 13908919.9.0000.0096.

4.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos submetidos a ressecção por mucosectomia de pólipos colorretais no serviço de endoscopia do Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG) no período de janeiro de 2010 até dezembro de 2018. Todos os dados foram obtidos através da análise retrospectiva dos prontuários médicos e laudos do laboratório de anatomia patológica da mesma instituição, sendo que todas as amostras foram avaliadas por um mesmo patologista.

4.2. ASPECTOS AVALIADOS NOS PACIENTES INCLUÍDOS E NAS LESÕES RESSECADAS

Foram avaliados aspectos clínicos e demográficos como sexo, idade, número de comorbidades pelo Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) e o uso prévio de ácido acetilsalicílico (AAS) dos pacientes incluídos. Quanto a idade os pacientes foram estratificados em grupos com menos de 60 anos, entre 60 e 69 anos, entre 70 e 79 anos e com mais de 80 anos.

Entre os aspectos histológicos e anatômicos das lesões ressecadas foram avaliados a lateralidade, tamanho da lesão, menor que 10 mm, entre 10 e 20 mm e maiores que 20 mm, e o número de lesões (uma, duas ou mais que três lesões). Além da avaliação de presença de displasia de baixo grau (DBG), displasia de alto grau (DAB) ou carcinoma *in situ* (CIS) e se estas lesões apresentavam instabilidade de microssatélites (MSI).

Para classificação da lateralidade das lesões foram consideradas como oriundas do lado direito lesões em ceco, colon ascendente e colon transverso e como oriundas do lado esquerdo lesões de colon descendente, sigmoide e reto, respeitando a classificação de acordo com a origem embriológica de cada segmento intestinal.

Em casos de pacientes com mais de uma lesão em um mesmo segmento intestinal foi levada em consideração a lesão de maior tamanho e com histologia mais agressiva.

Foram excluídos os pacientes com lesões bilaterais, com diagnóstico prévio de CCR, menores de 18 anos, pacientes com presença lesão residual após a primeira colonoscopia ou que tivessem o diagnóstico prévio de síndrome de Lynch ou de polipose adenomatosa familiar.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por média, desvio padrão, mínimo e máximo (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas).

A comparação entre dois grupos, em relação à idade, foi feita usando-se o teste t de Student para amostras independentes.

Variáveis categóricas foram analisadas considerando-se o teste de Qui-quadrado. Para a análise univariada e multivariada de fatores associados à recidiva foram ajustados modelos de Regressão Logística.

O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada fator.

A medida de associação estimada foi a odds ratio para a qual foi apresentado intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

5. RESULTADOS

Ao todo foram incluídos 825 pacientes submetidos a mucosectomia no serviço de endoscopia do Hospital Nossa Senhora das Graças no período do estudo e que possuíam registro completo de seus dados clínicos e demográficos, assim como avaliação anátomo-patológica das lesões ressecadas.

A média de idade foi de 61,6 anos com desvio padrão de 11,9 anos (25 a 91 anos).

Em relação ao sexo dos pacientes avaliados 429 eram do sexo feminino (52%) e 396 do sexo masculino (48%), destes a maior parte não apresentava comorbidades pelo ICC (71%) assim como não faziam uso de AAS (76,2%). A tabela 1 reúne os principais dados clínicos dos pacientes avaliados.

Variável	Total	Classif	n (%)
Faixa etária (anos)	825	< 60	333 (40,4%)
		60 - 69	271 (32,8%)
		70 - 70	171 (20,7%)
		≥ 80	50 (6,1%)
Sexo	825	Feminino	429 (52%)
		Masculino	396 (48%)
ICC	825	0	586 (71%)
		1 - 2	224 (27,2%)
		> 3	15 (1,8%)
AAS	825	Não	629 (76,2%)
		Sim	196 (23,8%)

TABELA 1 – Dados clínicos dos pacientes – AAS(ácido acetilsalicílico), ICC (índice de comorbidade de Charlson)

Avaliando as lesões ressecadas e separando de acordo com sua lateralidade 397 pólipos localizavam-se a esquerda (48,1%) e 428 a direita (51,9%). A maior parte dos indivíduos apresentava lesão única (74,3%) e com tamanho superior a 10 mm (98,3%). O exame anátomo patológico e imunohistoquímico demonstrou que as lesões apresentavam na maior parte histologia de alto risco, sendo 538 lesões com displasia de alto grau (65,2%) e 73 lesões com carcinoma *in situ* (8,8%). A minoria dos pólipos apresentava instabilidade de microssatélites (11%). As características das lesões encontram-se agrupadas na tabela 2.

Variável	Total	Classif	n (%)
Localização	825	Esquerda	397 (48,1%)
		Direita	428 (51,9%)
Número de lesões	825	1	613 (74,3%)
		2	131 (15,9%)
		≥ 3	81 (9,8%)
Tamanho (mm)	825	<10	14 (1,7%)
		10 a 20	512 (62,1%)
		> 20	299 (36,2%)
Histologia	825	DBG	214 (25,9%)
		DAG	538 (65,2%)
		CIS	73 (8,8%)
MSI	825	Não	734 (89%)
		Sim	91 (11%)

TABELA 2 – Características das lesões avaliadas. MSI (instabilidade de microssatélites)

Foi realizada a comparação da lateralidade das lesões (direita x esquerda) para avaliação de possíveis fatores de predisposição para a localização da lesão. Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que as distribuições sobre as variáveis são iguais para casos com localização esquerda e direita, versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes.

Na população do estudo a distribuição das lesões entre direita e esquerda foi similar quanto ao número de lesões, número de comorbidades dos pacientes, uso de AAS e presença de MSI. Entretanto, lesões a direita foram mais frequentes em pacientes com idade superior ou igual a sessenta anos ($p = 0,017$) e do sexo feminino ($p=0,022$) e, ao avaliarmos suas características histológicas, se apresentaram com menor tamanho em relação as lesões do lado esquerdo ($p=0,001$) e com menor grau de carcinoma *in situ*. ($p < 0,001$).

Na tabela 3 são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com a localização e os valores de p dos testes estatísticos.

Variável	Classif	n	Localização		p*
			Esquerda	Direita	
Idade			60,7 ± 12,5	62,5 ± 11,2	0,027
Faixa etária	< 60	333	177 (44,6%)	156 (36,5%)	0,100
	60 – 69	271	117 (29,5%)	154 (36%)	
	70 – 70	171	80 (20,2%)	91 (21,3%)	
	≥ 80	50	23 (5,8%)	27 (6,3%)	
Idade	< 60	333	177 (44,6%)	156 (36,4%)	0,017
	≥ 60	492	220 (55,4%)	272 (63,6%)	
Sexo	Masculino	396	207 (52,1%)	189 (44,2%)	0,022
	Feminino	429	190 (47,9%)	239 (55,8%)	
Número de lesões	1	613	305 (76,8%)	308 (72%)	0,244
	2	131	55 (13,9%)	76 (17,8%)	
	≥ 3	81	37 (9,3%)	44 (10,3%)	
Tamanho	<10	14	5 (1,3%)	9 (2,1%)	0,001
	10 a 20	512	222 (55,9%)	290 (67,8%)	
	> 20	299	170 (42,8%)	129 (30,1%)	
Histologia	DBG	214	81 (20,4%)	133 (31,1%)	<0,001
	DAG	538	260 (65,5%)	278 (65,0%)	
	CIS	73	56 (14,1%)	17 (4,0%)	
ICC	0	586	277 (69,8%)	309 (72,2%)	0,722
	1 – 2	224	112 (28,2%)	112 (26,2%)	
	> 3	15	8 (2%)	7 (1,6%)	
AAS	Não	629	299 (75,3%)	330 (77,1%)	0,547
	Sim	196	98 (24,7%)	98 (22,9%)	
MSI	Não	734	354 (89,2%)	380 (88,8%)	0,860
	Sim	91	43 (10,8%)	48 (11,2%)	

*Teste t de Student para amostras independentes (idade) ou teste de Qui-quadrado (variáveis categóricas);
p<0,05

TABELA 3 – Comparação das localizações – direita x esquerda. AAS(ácido acetilsalicílico), ICC (índice de comorbidade de Charlson), MSI (instabilidade de microsatélites), DBG (displasia de baixo grau), DAG (displasia de alto grau), CIS (*carcinoma in situ*)

Também foi comparada a relação das lesões com o sexo dos pacientes. Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que as distribuições sobre as variáveis são iguais para ambos os sexos, versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes.

Foi observado que pacientes mulheres apresentaram maior ocorrências de lesões a direita (p=0,022) e apresentavam menor número de lesões (p=0,021) quando comparadas aos pacientes do sexo masculino. As demais variáveis foram similares entre os pacientes do sexo masculino e feminino, como verificamos na tabela 4.

Variável	Classif	n	Sexo		p*
			Feminino	Masculino	
Idade			61,4 ± 12,4	61,9 ± 11,4	0,616
Faixa etária	< 60	333	179 (41,7%)	154 (38,9%)	0,450
	60 – 69	271	130 (30,3%)	141 (35,6%)	
	70 – 70	171	93 (21,7%)	78 (19,7%)	
	≥ 80	50	27 (6,3%)	23 (5,8%)	
Idade	< 60	333	179 (41,7%)	154 (38,9%)	0,407
	≥ 80	492	250 (58,3%)	242 (61,1%)	
Localização	Esquerda	397	190 (44,3%)	207 (52,3%)	0,022
	Direita	428	239 (55,7%)	189 (47,7%)	
Número de lesões	1	613	336 (78,3%)	277 (70%)	0,021
	2	131	59 (13,8%)	72 (18,2%)	
	≥ 3	81	34 (7,9%)	47 (11,9%)	
Tamanho	<10	14	6 (1,4%)	8 (2,0%)	0,662
	10 a 20	512	263 (61,3%)	249 (62,9%)	
	> 20	299	160 (37,3%)	139 (35,1%)	
Histologia	DBG	214	108 (25,2%)	106 (26,8%)	0,735
	DAG	538	285 (66,4%)	253 (63,9%)	
	CIS	73	36 (8,4%)	37 (9,3%)	
ICC	0	586	302 (70,4%)	284 (71,7%)	0,510
	1 – 2	224	117 (27,3%)	107 (27%)	
	> 3	15	10 (2,3%)	5 (1,3%)	
AAS	Não	629	321 (74,8%)	308 (77,8%)	0,319
	Sim	196	108 (25,2%)	88 (22,2%)	
MSI	Não	734	379 (88,3%)	355 (89,7%)	0,551
	Sim	91	50 (11,7%)	41 (10,4%)	

*Teste t de Student para amostras independentes (idade) ou teste de Qui-quadrado (variáveis categóricas);
p<0,05

TABELA 4 – Comparação de sexos. AAS(ácido acetilsalicílico), ICC (índice de comorbidade de Charlson), MSI (instabilidade de microssatélites), DBG (displasia de baixo grau), DAG (displasia de alto grau), CIS (*carcinoma in situ*)

Do total de 825 pacientes, 120 (14,5%) deles apresentaram recidiva, sendo que 87 (72,5%) tiveram a recidiva com tempo superior a um ano da ressecção inicial e 33 (27,5%) com menos de um ano, conforme demonstrado na tabela 5.

Variável	Total	Classif	n (%)
Recidiva	825	Não	705 (85,5%)
		Sim	120 (14,5%)
Tempo de recidiva (restrito a casos com recidiva)	120	> 1 ano	87 (72,5%)
		< 1 ano	33 (27,5%)
Recidiva		Não	705 (85,5%)
		Sim > 1 ano	87 (10,5%)
		Sim <1 ano	33 (4,0%)

TABELA 5 – Número de recidivas e tempo da recidiva

Em análise univariada, para cada um dos fatores analisados, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre o fator e a probabilidade de ter recidiva, versus a hipótese alternativa de que há associação.

Apresentaram maiores fatores associados à probabilidade de recidiva das lesões pacientes com idade superior a 80 anos, quando comparados com pacientes com menos 60 anos de idade, pacientes do sexo feminino, presença de lesões a direita e lesões com a presença de componente de CIS quando comparadas com DBG. Na tabela 6 são apresentadas estatísticas descritivas dos fatores, valores de p dos testes estatísticos e o valor da odds ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95%.

Variável	Classif	n	Recidiva (%)	p*	OR (IC95%)
Idade		Sem recidiva: 61,4 ± 11,8 Com recidiva: 63,0 ± 12,6		0,175	1,01 (0,99 – 1,03)
Faixa etária	< 60	333	45 (13,5%)		
	60 – 69	271	38 (14%)	0,857	1,04 (0,66 - 1,66)
	70 – 70	171	24 (14%)	0,872	1,04 (0,61 - 1,78)
	≥ 80	50	13 (26%)	0,024	2,25 (1,11 - 4,55)
Sexo	Masculino	396	47 (11,9%)		
	Feminino	429	73 (17,0%)	0,037	1,52 (1,03 – 2,26)
Localização	Esquerda	397	43 (10,8%)		
	Direita	428	77 (18,0%)	0,004	1,81 (1,21 - 2,70)
Número de lesões	1	613	84 (13,7%)		
	2	131	22 (16,8%)	0,359	1,27 (0,76 - 2,12)
	≥ 3	81	14 (17,3%)	0,386	1,32 (0,71 - 2,45)
Tamanho	<10	14	3 (21,4%)		
	10 a 20	512	55 (10,7%)	0,220	0,44 (0,12 - 1,63)
	> 20	299	62 (20,7%)	0,950	0,96 (0,26 - 3,54)
Histologia	DBG	214	24 (11,2%)		
	DAG	538	80 (14,9%)	0,192	1,38 (0,85 - 2,25)
	CIS	73	16 (21,9%)	0,025	2,22 (1,11 - 4,47)
ICC	0	586	84 (14,3%)		
	1 – 2	224	33 (14,7%)	0,885	1,03 (0,67 - 1,60)
	> 3	15	3 (20%)	0,541	1,49 (0,41 - 5,41)

AAS	Não	629	92 (14,6%)	0,906	0,97 (0,62 - 1,54)
	Sim	196	28 (14,3%)		
MSI	Não	734	105 (14,3%)	0,579	1,18 (0,65 - 2,14)
	Sim	91	15 (16,5%)		

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$

TABELA 6 – Fatores associados com risco de recidiva. AAS(ácido acetilsalicílico), ICC (índice de comorbidade de Charlson), MSI (instabilidade de microssatélites), DBG (displasia de baixo grau), DAG (displasia de alto grau), CIS (*carcinoma in situ*)

Para a análise multivariada sobre a probabilidade de recidiva foi ajustado um modelo de Regressão Logística para o desfecho de recidiva incluindo como variáveis explicativas aquelas que apresentaram $p < 0,05$ na análise univariada.

Para cada um dos fatores analisados, ajustado para os demais fatores incluídos no modelo, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre o fator e a probabilidade de recidiva, versus a hipótese alternativa de que há associação.

Na tabela 7 são apresentados os valores de p dos testes estatísticos e o valor da odds ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95%.

A análise do efeito conjunto de fatores sobre a probabilidade de recidiva demonstrou que independente de sexo, localização e histologia, idade ≥ 80 anos implica em maior probabilidade de ter recidiva do que pacientes com < 60 anos. A odds ratio de um paciente com idade ≥ 80 anos é 2,1 vezes a odds ratio de um paciente com idade < 60 anos.

Independente da faixa etária, sexo e histologia, a localização direita está associada a maior probabilidade de ter recidiva. A odds ratio de um paciente com lesão no lado direito é 2 vezes a odds ratio de um paciente com lesão do lado esquerdo.

Independente da faixa etária, sexo e localização, histologia CIS está associada a maior probabilidade de recidiva. A odds ratio de um paciente com histologia CIS é 2,9 vezes a odds ratio de um paciente com histologia DBG.

Todos estes fatores e respectivos valores de odds ratio estão reunidos na Figura 2.

Variável	Classif	p*	OR (IC95%)
Faixa etária (anos)	< 60 (ref)		
	60 – 69	0,986	1,00 (0,63 - 1,61)
	70 – 79	0,852	0,95 (0,55 - 1,63)
	≥ 80	0,043	2,10 (1,03 - 4,30)
Sexo	Masculino (ref)		
	Feminino	0,064	1,46 (0,98 - 2,18)
Localização	Esquerda (ref)		
	Direita	0,001	2,02 (1,33 - 3,09)
Histologia	DBG (ref)		
	DAG	0,115	1,49 (0,91 - 2,44)
	CIS	0,004	2,92 (1,40 - 6,10)

TABELA 7 – Efeito conjunto dos fatores sobre a probabilidade de recidiva, DBG (displasia de baixo grau), DAG (displasia de alto grau), CIS (*carcinoma in situ*)

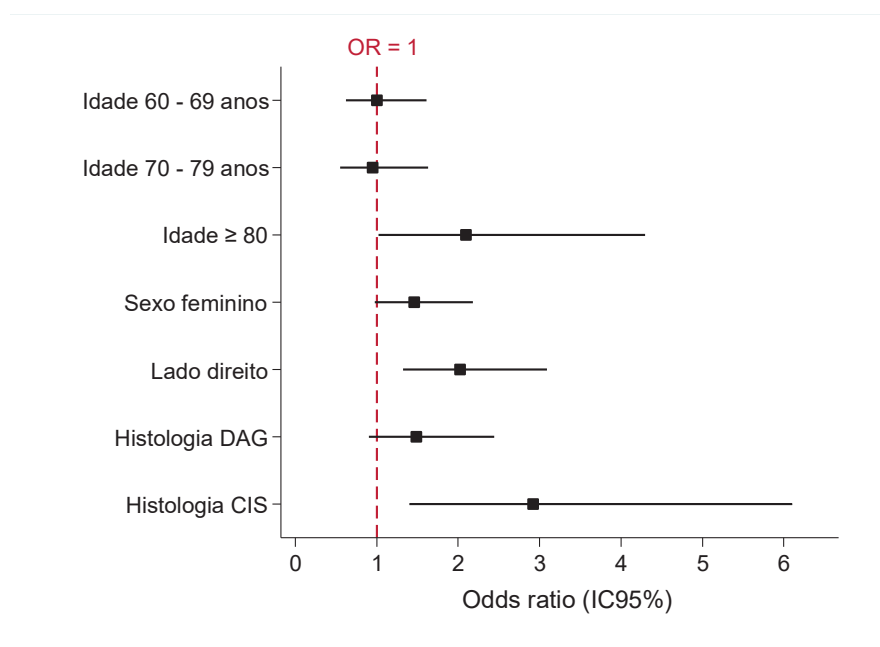


FIGURA 2 – Análise multivariada de fatores relacionados a recidiva. DAG (displasia de alto grau), CIS (*carcinoma in situ*)

6.DISCUSSÃO

Apesar do conhecimento de longa data sobre a diferente origem embriológica e diferente microbiota entre cólon esquerdo e direito, até o passado recente não se fazia a distinção quanto a lateralidade das lesões, seja para o tratamento do CCR, seja para análise de lesões precursoras em exames de rastreamento. Essa visão começou a mudar em 2016, quando três estudos foram apresentados no congresso americano de oncologia clínica. *Schrag et al.* observou uma menor sobrevida global de pacientes com tumores do lado direito em relação a lesões do lado esquerdo por CCR, principalmente em pacientes com estágio mais avançado. (SCHRAG *et al.*, 2016). *Karin et al.* descreveu a sobrevida livre de progressão e sobrevida global de paciente em estádios I a III e demonstrou que pacientes com recidiva e tumores inicialmente a direita tinham pior sobrevida em 5 anos. (KARIM *et al.*, 2017). O terceiro estudo demonstrou a diferente resposta de tumores metastáticos ao tratamento proposto de acordo com sua lateralidade, a partir disso diversos estudos foram realizados e demonstraram que os tumores com origem proximal tendem a ter pior prognóstico e menor resposta aos medicamentos inibidores do EGFR do que os tumores esquerdos. (VENOOK *et al.*, 2016). Entretanto nenhum trabalho procurou avaliar se havia diferença no comportamento biológico das lesões precursoras do CCR e sua relação com a recidiva, algo que pode gerar um impacto na maneira como realizamos o rastreamento populacional para essa neoplasia.

Já era observada uma tendência de pólipos a direita serem menores e, portanto, com maior propensão de não serem visualizados durante as colonoscopias de rastreamento, isso pode explicar por que os diversos estudos observacionais realizados previamente demonstravam pouca ou nenhuma redução entre a realização de colonoscopia e a prevenção da incidência e mortalidade do CCR a direita. (BRENNER *et al.*, 2010, 2011; KAHN *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2010)

Nossos resultados demonstram que a lateralidade parece ter um efeito na chance de recidiva de lesões precursoras de câncer colorretal, demonstrando que, independentemente da faixa etária, sexo e histologia, a localização direita está associada a maior probabilidade de ter recidiva. A odds ratio de um paciente com lesão no lado direito é 2 vezes a odds ratio de um paciente com lesão do lado esquerdo ($p = 0,001$). O que demonstra que a biologia dessas lesões tem características diferentes das lesões a esquerda, não podendo se justificar a maior

recidiva das lesões direitas apenas pela maior dificuldade endoscópica nesta porção colônica.

Também pudemos perceber que as lesões do lado direito costumam ser mais comuns em mulheres e ter menor tamanho e menor frequência de *carcinoma in situ* ao diagnóstico do que lesões distais, o que é condizente com a literatura avaliada, como reportado por *Gupta et al.* em estudo que avaliou 233,414 pólipos de 142,686 pacientes e verificou que a média de tamanho das lesões direitas era de 7,6 mm contra 11,1 mm a esquerda ($p < .001$). (*GUPTA et al.*, 2012).

Além do risco maior de recidiva para lesões a direita, foi verificado que lesões com presença de CIS e em pacientes com mais de 80 anos também tiveram maior chance de recidiva, o que é condizente com os demais estudos avaliados. (*BAXTER et al.*, 2012; *KAHI et al.*, 2009; *NISHIHARA et al.*, 2013). No entanto nosso estudo demonstrou maior recidiva em pacientes do sexo feminino, diferentemente do observado em outros estudos observacionais. (*KUIPERS et al.*, 2015; *SINGH et al.*, 2010)

Diferente do observado em lesões invasoras, em que a presença de MSI tem maior frequência em tumores do lado direito, conferindo pior prognóstico ao paciente (*LEE; MENTER; KOPETZ*, 2017; *SALEM et al.*, 2017; *YAMAUCHI et al.*, 2012), não observamos diferença entre a ocorrência de instabilidade de microssatélites entre lesões a direita ou a esquerda e nem sua associação com o risco de recidiva, podendo representar que esta via de carcinogênese atue em momentos posteriores da formação da lesão neoplásica.

Nosso estudo deve ser interpretado no contexto de certas limitações metodológicas. A população estudada foi identificada através da análise de prontuários eletrônicos que não incluíam informação sobre diversos fatores prognósticos já conhecidos a respeito do câncer de cólon, como a presença ou não de tabagismo, o padrão de dieta, índice de massa corporal e etnia dos pacientes. (*KUIPERS et al.*, 2015). Também não foi avaliada a presença de mutação dos genes do RAS e RAF, sabidamente responsáveis pela carcinogênese dos tumores colorretais. (*PHIPPS et al.*, 2012). Além disso, as lesões da população estudada, por terem sido oriundas do procedimento de mucosectomia, já apresentavam maior tamanho e, portanto, maior chance de recidiva, do que as lesões usualmente retiradas por polipectomia comum, conferindo maior risco a toda a população estudada. (*LEVIN et al.*, 2008).

Como principais pontos positivos do estudo podemos citar a grande amostra de pacientes e lesões avaliadas e, por ter acesso aos laudos de patologia, pudemos avaliar fatores pouco explorados nesta população, como a presença ou não de MSI. Além disso, até o momento foi o único estudo que procurou a associação entre recidiva de lesões precursoras e a lateralidade, podendo gerar hipóteses a serem exploradas em estudos futuros.

7.CONCLUSÃO

Como principais diferenças entre os pólipos proximais e distais do cólon podemos destacar uma maior presença de lesões a direita em pacientes do sexo feminino, com mais de 60 anos de idade e que estas lesões se apresentavam com menor tamanho em relação as localizadas a esquerda e com menor frequência de histologia com CIS. Não houve diferença na questão de lateralidade quanto ao uso ou não de AAS pelos pacientes, assim como a presença ou não de comorbidades. Avaliando as características dos pólipos também não verificamos diferença quanto ao número de lesões entre os segmentos proximais e distais e quanto a presença de instabilidade de microssatélites.

Ao avaliarmos a chance de recidiva das lesões na população estudada foi verificada uma maior ocorrência em lesões localizadas do lado direito do cólon, independentemente da idade, histologia e tamanho da lesão, assim como uma maior chance de recidiva em lesões com a presença de *carcinoma in situ* e em pacientes com idade superior a 80 anos. Isto demonstra que pacientes com pólipos a direita representam uma população de maior risco para o desenvolvimento de neoplasias invasivas futuramente, sendo que outros estudos devem ser realizados para confirmar se essa população deveria ter um seguimento de rastreamento diferente da população com lesões a esquerda.

REFERÊNCIAS

- ATKIN, Wendy S. *et al.* Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 375, n. 9726, p. 1624–1633, 2010. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60551-X)
- BARAN, Burcin *et al.* Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. **Gastroenterology Research**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 264–273, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.14740/gr1062w>
- BAXTER, Nancy N. *et al.* Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 30, n. 21, p. 2664–2669, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4772>
- BENEDIX, Frank *et al.* Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. **Diseases of the Colon and Rectum**, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 57–64, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c703a4>
- BERNSTEIN, Carol *et al.* Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. **Archives of toxicology**, Germany, v. 85, n. 8, p. 863–871, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0648-7>
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- BRENNER, Hermann *et al.* Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 29, n. 28, p. 3761–3767, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.9307>
- BRENNER, Hermann *et al.* Protection from right-and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: Population-based study. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 102, n. 2, p. 89–95, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp436>
- CAROL, Magdallen. Tests and investigations for colorectal cancer screening. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 108, n. 1, p. 71-a-72, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ajp.108.1.71-a>
- CASTELLARIN, Mauro *et al.* Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. **Genome research**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 299–306, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
- DE JONG, Andrea E *et al.* The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. **Gastroenterology**, United States, v. 126, n. 1, p. 42–48, 2004.
- DEJEA, Christine M *et al.* Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 111, n. 51, p. 18321–18326, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1406199111>
- EDWARDS, Brenda K. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. **Cancer**, [s. l.], v. 116, n. 3, p. 544–573, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.24760>
- FLEMER, Burkhardt *et al.* Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. **Gut**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 633 LP – 643, 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309595>

FU, M *et al.* Embryonic development of the ganglion plexuses and the concentric layer structure of human gut: a topographical study. **Anatomy and embryology**, Germany, v. 208, n. 1, p. 33–41, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00429-003-0371-0>

GLEBOV, Oleg K *et al.* Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, United States, v. 12, n. 8, p. 755–762, 2003.

GOEL, Ajay *et al.* Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. **Cancer research**, United States, v. 63, n. 7, p. 1608–1614, 2003.

GREUTER, Marjolein J E *et al.* Modeling the adenoma and serrated pathway to colorectal cancer (ASCCA). **Risk Analysis**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 889–910, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/risa.12137>

GUPTA, Samir *et al.* Polyps with advanced neoplasia are smaller in the right than in the left colon: implications for colorectal cancer screening. **Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, United States, v. 10, n. 12, p. 1395–1401.e2, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.07.004>

JOHNSON, Caroline H *et al.* Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis. **Cell metabolism**, United States, v. 21, n. 6, p. 891–897, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.011>

KAHI, Charles J *et al.* Effect of Screening Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 770–775, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.12.030>

KARIM, Safiya *et al.* Association between prognosis and tumor laterality in early-stage colon cancer. **JAMA Oncology**, [s. l.], v. 3, n. 10, p. 1386–1392, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1016>

KINZLER, K W; VOGELSTEIN, B. Lessons from hereditary colorectal cancer. **Cell**, United States, v. 87, n. 2, p. 159–170, 1996.

KUIPERS, Ernst J. *et al.* Colorectal cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>

LEDERLE, Frank A; RECTOR, Thomas S; BOND, John H. Microsatellite Instability in Interval Colon Cancers. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 131, p. 1700–1705, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.022>

LEE, Michael S.; MENTER, David G.; KOPETZ, Scott. Right versus left colon cancer biology: Integrating the consensus molecular subtypes. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 411–419, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0038>

LEVIN, Bernard *et al.* Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 134, n. 5, p. 1570–1595, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.002>

LINDOR, Noralane M *et al.* Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, United States, v. 20, n. 4, p. 1043–1048, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1043>

MANDEL, J.S., CHURCH, T.R., BOND, J.H., EDERER, F., GEISSER, M. S. The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 343, n. 22, p. 1603–1607, 2000.

MEGUID, Robert A. *et al.* Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 2388–2394, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0015-y>

MENIGATTI, M *et al.* Normal colorectal mucosa exhibits sex- and segment-specific susceptibility to DNA methylation at the hMLH1 and MGMT promoters. **Oncogene**, England, v. 28, n. 6, p. 899–909, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.444>

MUZNY, Donna M. *et al.* Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. **Nature**, [s. l.], v. 487, n. 7407, p. 330–337, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11252>

NAGASAKA, Takeshi *et al.* Somatic hypermethylation of MSH2 is a frequent event in Lynch Syndrome colorectal cancers. **Cancer research**, United States, v. 70, n. 8, p. 3098–3108, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3290>

NEUGUT, Alfred I.; LEBWOHL, Benjamin. Colonoscopy vs Sigmoidoscopy Screening: getting it right. **Jama**, [s. l.], v. 304, n. 4, p. 461, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1001>

NISHIHARA, Reiko *et al.* Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 369, n. 12, p. 1095–1105, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301969>

PHIPPS, Amanda I *et al.* BRAF mutation status and survival after colorectal cancer diagnosis according to patient and tumor characteristics. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 1792–1798, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0674>

RAGHAV, Kanwal; OVERMAN, Michael J. Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigms. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 534–544, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.132>

RANSOHOFF, Thomas F. Imperiale; David R. Wagner; Ching Y. Lin; Gregory N. Larkin; James D. Rogge; David F. Risk of Advanced Proximal Neoplasms in Asymptomatic Adults According to the Distal Colorectal Findings. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 343, n. 1, p. 169–174, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00042737-200101000-00021>

REDDY, Bandaru S *et al.* Metabolic epidemiology of large bowel cancer. Fecal bulk and constituents of high-risk North American and low-risk finnish population. **Cancer**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 2832–2838, 1978. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197812\)42:6<2832::AID-CNCR2820420644>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197812)42:6<2832::AID-CNCR2820420644>3.0.CO;2-L)

RONDAGH, Eveline J A *et al.* Endoscopic appearance of proximal colorectal neoplasms and potential implications for colonoscopy in cancer prevention. **Clinical Endoscopy**, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 1217–1225, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.010>

SALEM, Mohamed E. *et al.* Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 49, p. 86356–86368, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21169>

SCHOEN, Robert E. *et al.* Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 360, n. 25, p. 2345–2357, 2012.

SCHRAG, Deborah *et al.* The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 34, n. 15_suppl, p. 3505, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3505

SEGNAN, Nereo *et al.* Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the italian randomized controlled trial - SCORE. **Journal of the**

National Cancer Institute, [s. l.], v. 103, n. 17, p. 1310–1322, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr284>

SINGH, Harminder *et al.* The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 139, n. 4, p. 1128–1137, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.052>

SMITH, Robert A *et al.* Cancer Screening in the United States , 2018 : A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. [s. l.], v. 00, n. 00, p. 1–20, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21446>.

TAGGART, M. *et al.* Impact of Molecular Alterations and Targeted Therapy in Appendiceal Adenocarcinomas. **The Oncologist**, [s. l.], p. 1270–1277, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0186>

THOMAS, L A *et al.* Bile acid metabolism by fresh human colonic contents: a comparison of caecal versus faecal samples. **Gut**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 835–842, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.49.6.835>

TOPRAK, N Ulger *et al.* A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, England, v. 12, n. 8, p. 782–786, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x>

VENOOK, A *et al.* Impact of primary tumor location on Overall Survival and Progression Free Survival in patients with metastatic colorectal cancer: Analysis of all RAS wt subgroup on CALGB/SWOG 80405 (Alliance). **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 34, p. Supplemental Abstract 3504, 2016.

VENTURI, M *et al.* Genotoxic activity in human faecal water and the role of bile acids: a study using the alkaline comet assay. **Carcinogenesis**, England, v. 18, n. 12, p. 2353–2359, 1997.

WEISS, Jennifer *et al.* Mortality Differs by Stage for Right- vs Left-Sided Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 140, n. 5, p. S-346, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(11\)61406-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(11)61406-6)

WINTERS, M D *et al.* Prospective case-cohort study of intestinal colonization with enterococci that produce extracellular superoxide and the risk for colorectal adenomas or cancer. **The American journal of gastroenterology**, United States, v. 93, n. 12, p. 2491–2500, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00710.x>

YAMAUCHI, Mai *et al.* Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. **Gut**, [s. l.], v. 61, n. 6, p. 847–854, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300865>

ANEXOS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação das características clínicas, anatômicas e histológicas dos pólipos colorretais de acordo com sua lateralidade e sua associação com recidiva após mucosectomia.

Pesquisador: MATHEUS LENCI

MARQUES Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13908919.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital Nossa Senhora das Graças

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.446.841

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo observacional, do tipo coorte histórico. Serão incluídos indivíduos submetidos a ressecção por mucosectomia de pólipos colorretais no serviço de endoscopia do Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG), que tenham laudo de anatomia patológica das lesões ressecadas.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as diferenças anatômicas, histológicas e clínicas de pólipos colorretais de acordo com sua lateralidade (incidência em diferentes partes do órgão) e suas possíveis correlações com o risco de recidiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

Podem ocorrer quebra de confidencialidade e extravio de dados e documentos dos pacientes envolvidos na pesquisa. Para minimizar esses riscos, a coleta das informações será feita com cautela, os prontuários não serão removidos indevidamente do hospital, e todos os dados estarão em tempo integral sob o cuidado do pesquisador. Os

pesquisadores se comprometem a proteger o participante da pesquisa, as informações coletadas não serão associadas ao nome ou a qualquer outro dado que possa identificá-lo.

Benefícios:

Página 01 de

Continuação do Parecer: 3.446.841

Com os resultados obtidos na pesquisa será possível avaliar a relação da lateralidade dos pólipos permitindo discussões sobre a individualização das abordagens de rastreio de acordo com a localização da lesão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com metodologia apropriada, numero expressivo de pacientes, factível, e com relevância clinica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: os autores solicitam dispensa do termo de consentimento

Recomendações

: aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à 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_1354837.pdf	16/05/2019 10:09:46		Aceito
Outros	termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	16/05/2019 10:09:01	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Outros	concordancia_servicos_envolvidos.pdf	16/05/2019 10:07:18	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito

Página 02 de

Continuação do Parecer: 3.446.841

Outros	check_list.pdf	16/05/2019 10:07:00	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Outros	carta_aceite_orientador.pdf	16/05/2019 10:06:47	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Outros	carata_encaminhamento.pdf	16/05/2019 10:06:14	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Outros	autorizacao_manipulacao_dados.pdf	16/05/2019 10:05:53	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Outros	analise_merito.pdf	16/05/2019 10:05:23	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	16/05/2019 10:04:50	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso.pdf	16/05/2019 10:02:55	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito

Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	16/05/2019 10:02:10	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa.pdf	16/05/2019 10:00:10	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle.pdf	16/05/2019 09:57:57	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	16/05/2019 09:57:12	MATHEUS LENCI MARQUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 09 de Julho de 2019

**Assinado
por: maria
cristina sartor
(Coordena
dor(a))**

Índice de comorbidade de Charlson

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003