

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

FERNANDO PRADO DE BARROS

**RASTREAMENTO POR COLONOSCOPIA DO
CÂNCER COLORRETAL E DE SUAS LESÕES
PRECURSORAS EM PACIENTES COM HIV/AIDS**

Rio de Janeiro

2014

RASTREAMENTO POR COLONOSCOPIA DO CÂNCER COLORRETAL E DE SUAS LESÕES PRECURSORAS EM PACIENTES COM HIV/AIDS

FERNANDO PRADO DE BARROS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Profa. Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn.

Rio de Janeiro

2014

Ficha catalográfica

FERNANDO PRADO DE BARROS

**RASTREAMENTO POR COLONOSCOPIA DO
CÂNCER COLORRETAL E DE SUAS LESÕES
PRECURSORAS EM PACIENTES COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Profa. Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Profa. Dra. Luciane de Souza Velasque

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marília Santini

Doutora em Doenças Infecciosas

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação

Oswaldo Cruz – IPEC/FIOCRUZ

Profa. Dra. Sandra Wagner

Doutora em Doenças Infecciosas

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação

Oswaldo Cruz – IPEC/FIOCRUZ

Profa. Dra. Ana Teresa Pugas Carvalho

Doutora em Clínica Médica

Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ

Ao meu pai, médico de incansável dedicação ao paciente, Carlos Eduardo Miranda de Barros;

Ao amigo, médico de grande generosidade, João Carlos de Almeida Soares; e

Às duas mulheres da minha vida, minha mãe Maritza Prado de Barros e minha esposa Fabiana Crispino Santos.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), por disponibilizar toda a estrutura, materiais e equipamentos para serem utilizados no desenvolvimento desta pesquisa, pela competência do seu corpo docente, pela excelência dos seus funcionários, e pela solicitude dos pacientes.

À minha orientadora Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn, exemplo de dedicação à pesquisa clínica, e que me ensina constantemente o valor do trabalho acadêmico, com empenho, serenidade e sabedoria. Com invejável capacidade de trabalho, admirá-la é dever do aspirante a pesquisador.

Ao meu amigo e colega de setor, Dr. João Carlos de Almeida Soares, fiel em todas as tribulações. Entusiasta do projeto, instou-me incessantemente a iniciá-lo, apoiou-me nas dificuldades muitas do seu desenvolvimento, trabalhou em dobro nas minhas ausências, e colhe junto hoje os resultados desta empreitada. Proverbial irmão, *“melior est vicinus juxta quam frate procul”*.

À Dra. Valdilea Gonçalves Veloso dos Santos, idealizadora do projeto, que me incentivou desde o início da pesquisa, indicando referências da literatura acadêmica, abrindo as portas do laboratório e flexibilizando meus horários na assistência para dedicar-me ao mestrado.

À Dra. Luciane Velasque, a estatística da dissertação, sempre a postos, incansável, analisando os dados, fazendo tabelas, gráficos, e principalmente me ensinado a escrever os resultados. Com inesgotável paciência em me explicar os números e se reunir para trabalhar com os dados obtidos, com conselhos prudentes e competência ímpar. Obrigado por tudo.

À Dra. Maria Isabel Frago da Silva e à Dra. Maria de Lourdes Benamor por apoiarem e facilitarem enormemente o desenvolvimento do trabalho junto ao Hospital, Pronto Atendimento e Hospital-Dia do IPEC.

À Dra. Janice Chicarino, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do IPEC, que disponibilizou toda a sua equipe e seus materiais para a condução deste trabalho.

Ao Dr. César de Souza Bastos Júnior, meu amigo e colega de faculdade, que prontamente aceitou revisar as lâminas da Anatomia Patológica, analisar as imunohistoquímicas, criar uma classificação para os achados, participar da interpretação dos dados e emprestar o próprio equipamento para fotografia das lâminas. Deus lhe pague.

À Dra. Sandra Wagner, à Dra. Marília Santini, ao Dr. Hugo Perazzo e à Dra. Brenda Hoagland pela inestimável ajuda em todos as vezes que precisei no decurso deste trabalho.

À Dra. Cyrla Zaltman, pelos conselhos importantes no início do projeto.

À Dra. Juliana Netto, auxílio constante no Hospital-Dia e amiga certa para todos os imprevistos.

Ao Dr. Emersom Cicilini Mesquita, pela amizade, por emprestar seu material e indicar a bibliografia para que eu escrevesse essa dissertação.

Às enfermeiras Giselle Cardoso e Gisele Natália pelas numerosas entrevistas realizadas, solicitação de exames, inúmeros telefonemas, situações de improvisos e resolução de problemas que se viram obrigadas a fazer para que este trabalho obtivesse êxito.

À Tania Krstic e à Luana Marins, especialistas em assuntos regulatórios, pela solicitude incansável, sempre prontas a solucionar as burocracias do projeto.

Aos residentes de Infectologia da Fiocruz, especialmente à Dra. Renata Lia Lana Viggiano, pela ajuda e amizade.

Aos meus professores de Mestrado, pelas aulas proveitosas, com conhecimento compartilhado e conselhos práticos imprescindíveis na execução da dissertação.

À Dra. Ana Patrícia Cabral de Lima, chefe da Anatomia Geral da Uni-Rio, por disponibilizar o laboratório da instituição com os microscópicos para a revisão de lâminas e fotografia, com os computadores e livros para consulta e por ceder o Professor César para a revisão.

Ao Dr. Ian McGowan, pelos conselhos precisos na elaboração do fluxograma da pesquisa.

Às minhas amigas e sócias, Dra. Renata Fróes e Dra. Carmem Lúcia Alves da Costa pela amizade e carinho, conselhos lúcidos, mudanças de agenda, enfim, pela eterna busca de soluções para os dilemas cotidianos.

Ao Técnico de Imunohistoquímica Luiz Cláudio Ferreira, pela execução da imunohistoquímica com competência, prontidão e sensibilidade.

Aos pacientes voluntários deste trabalho, sem os quais, ele não seria possível.

Ao Sr. Ricardo Henrique Freitas de Almeida, pela solicitude em atender as reivindicações mais urgentes dos pacientes deste trabalho.

À enfermeira Rosângela Eiras, por atender todas as coisas que lhe pedi, desde as menores e menos importantes.

À secretária Rosana, amiga de todas as horas, verdadeira mágica na condução das agendas, na execução de telefonemas para pacientes, envio de correspondências, previsão de problemas, improvisação, remarcações, etc.

A todos da equipe de enfermagem do Hospital-Dia, especialmente à enfermeira Josiane Dias, e aos técnicos Risley Ramalho, Eva Cristiane, Marcos Vinícius, Lúcia Gabriela e Cláudia Cunha. Mais que amigos, companheiros inseparáveis, verdadeiros escudeiros dos endoscopistas.

À Dra. Ana Carolina Maron, pela ajuda nos momentos delicados do trabalho, troca de turnos e amizade.

Aos secretários dos Ensaios Clínicos, Gustavo e Gisele, sempre dispostos a ajudar e conciliar a agenda da Dra. Beatriz com as minhas demandas.

A todos da equipe do laboratório, em especial à Solange e ao Ivan, por trabalhar ainda mais para atender os pacientes da minha pesquisa, sempre com carinho e boa vontade.

A todos do laboratório dos Ensaios Clínicos, em especial a Flávia Leitão, pelo empenho na execução do fluxograma do trabalho, por disponibilizar os equipamentos, comprar materiais e destacar uma equipe inteira para me atender.

A todos os maqueiros do IPEC, amigos que souberam esperar com boa vontade os pacientes após os exames e atender com a gentileza que merecem.

A todos os demais funcionários do Hospital-Dia, em especial Marli, Paula, Evaldo, Márcia e Nivalda, cada um com sua função, ajudando como podiam.

A todos os demais funcionários da Anatomia Patológica, médicos, secretária e técnicos, a quem sempre recorri e nunca me faltaram.

Aos meus colegas de mestrado, em especial Dra. Maria Letícia, Dr. Mateus Bom Braga, Dr. Rodrigo Escada e Dra. Lara Esteves, companheiros de viagem, experimentados na mesma estrada. Meu êxito também é vosso.

Aos médicos colonoscopistas que me ensinaram este ofício delicado e fascinante, mistura de videogame e pescaria, as vinte mil léguas submarinas do corpo humano.

Aos meus amigos de todas as horas, especialmente Ilton, Nilo, Luiz, Rafael e Dom Lourenço, que me aconselharam nos momentos difíceis, sempre confiantes no meu sucesso.

Aos meus sogros, Dr. Raimundo e Dra. Marilene Santos, pelos ensinamentos, conselhos, cobranças e consolações.

Aos meus familiares, ausentes e presentes, que de alguma forma contribuíram para este momento.

Aos meus pais, minha avó Alayde e meus irmãos Álvaro e Gabriel, pelo amor incondicional que me depositam.

À minha esposa querida, Fabiana, exemplo de excelência acadêmica e companheira inseparável, meu bem mais precioso.

A todos que me apoiam e me apoiaram desde o início da minha carreira.

A Deus. “*Quid retribuam Domino pro omnibus quae retribuit mihi?*”

“... a ação mais nobre de um homem é ser útil ao seu semelhante até o limite máximo de suas forças”.

Sófocles

Barros, F.P. **Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e de suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS**. Rio de Janeiro, 2014. 72 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A expectativa de vida dos pacientes com HIV/AIDS aumentou significativamente após o advento da terapia antirretroviral combinada (cART). Embora o risco de doenças definidoras de AIDS tenha diminuído nessa população, ela permanece sob os riscos para doenças não relacionadas ao HIV, como o câncer colorretal (CCR). Portanto, medidas de prevenção ao CCR ganham importância no cuidado a saúde desses indivíduos. Até o momento, não existem trabalhos que demonstrem a prevalência de câncer colorretal (CCR) nos pacientes com HIV/AIDS no Brasil, nem recomendação oficial de exames de rastreamento para a sua prevenção nesses pacientes. No presente estudo objetivamos descrever a prevalência do CCR e a presença de suas lesões precursoras através de colonoscopias em pacientes com HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos em acompanhamento na coorte clínica do IPEC-Fiocruz, assim como descrever as características histopatológicas e imunohistoquímicas dos achados e os critérios de qualidade utilizados para a realização das colonoscopias. Foram realizadas 42 colonoscopias entre agosto de 2012 e março de 2014, não sendo encontrado nenhum caso de CCR. Entretanto, foram identificados 27 pólipos adenomatosos em 17 pacientes, perfazendo uma taxa de detecção de adenomas (ADR) de 40,5% (17/42), maior que na maioria dos trabalhos que incluíram indivíduos com HIV/AIDS e muito acima do esperado para a população geral. Dos 27 adenomas, 24 (88,8%) foram classificados como tubulares com displasia de baixo grau, lesões consideradas em estágio inicial de evolução para CCR. A performance de mais de 80% das colonoscopias seguiu completamente os critérios de qualidade, sem complicações em nenhum procedimento.. Apesar do pequeno tamanho amostral, nossos achados recomendam fortemente o rastreamento do CCR em pacientes com HIV/AIDS.

Palavras-chave: 1. HIV. 2. Rastreamento do câncer colorretal. 3. Colonoscopia. 4. Adenoma. 5. Pólipo.

Barros, F.P. **Screening colonoscopy for the detection of colorectal cancer and adenomas in patients with HIV**. Rio de Janeiro, 2014. 72 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Life expectancy has significantly increased in patients living with HIV/AIDS since the introduction of combined antiretroviral therapy (cART). Although HIV- defining diseases risk decreased in these individuals, they continue at risk for non-AIDS defining cancers, such as the colorectal cancer (CRC). Therefore, preventive measures for CRC became a central issue in the healthcare provided for these patients. To date, there are no studies that show CRC prevalence in Brazilian patients with HIV/AIDS, neither guidelines recommending screening exams for its prevention in those subjects. In this study our aim was to describe the CRC and adenoma prevalence in screening colonoscopies of HIV patients older than 50 years old in active follow up in the IPEC-Fiocruz clinical cohort, as well as to describe the histopathological and imunohistochemical characteristics of our findings, and eventually, the quality criteria applied for the colonoscopies performed. A Total of 42 patients were included in the study, and was submitted to a colonoscopy between August 2012 and March 2014. No CRC was found. Twenty seven patients had adenomatous polyps identified in their exam, which resulted in an adenoma detection rate (ADR) of 40,5% (17/42), higher than the majority of studies that included individuals with HIV/AIDS and above the expected for the general population. From those 27 adenomas, 24 (88,8%) were classified as tubular with low-grade dysplasia, considered as early stage lesions. Colonoscopy performance followed quality criteria in more than 80% of the time. There were no complication reports in our study. Despite the limited size of the study, our data strongly support the CRC screening colonoscopy for HIV patients.

Keywords: 1. HIV. 2. Colorectal cancer screening. 3. Colonoscopy. 4. Adenoma. 5. Polyp.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma	2
Figura 2	– Alterações morfológicas e moleculares na via de instabilidade microssatélite da carcinogênese do cólon	3
Figura 3	– As características do adenoma influenciam o risco do CCR	4
Figura 4	– O rastreamento pode ser utilizado para prevenção ou detecção precoce do CCR	5
Figura 5	– Ganglioneuroma	33
Figura 6	– Lesão hiperplásica	33
Figura 7	– Adenoma tubular com baixo grau de displasia	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características clínicas e laboratoriais	28
Tabela 2	– Características colonoscópicas	30
Tabela 3	– Características histopatológicas dos pólipos identificados nas colonoscopias	32
Tabela 4	– Distribuição dos pólipos identificados nas colonoscopias	34
Tabela 5	– Características imunohistoquímicas dos adenomas	35
Tabela 6	– Características clínicas, laboratoriais e endoscópicas de acordo com a presença de pólipos na colonoscopia	36
Tabela 7	– Características clínicas, laboratoriais e endoscópicas dos 26 pacientes com pólipos colônicos	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADR	<i>Adenoma detection rate</i> (Taxa de detecção de adenoma)
AIDS	Síndrome de imunodeficiência adquirida
AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
cART	<i>Combined antiretroviral therapy</i> (Terapia antirretroviral combinada)
CCR	Câncer colorretal
CD	Grupo de diferenciação (<i>Cluster of differentiation</i>)
CID	Código Internacional de Doenças
CRC	<i>Colorectal cancer</i>
CSPro	<i>Census and Survey Processing System</i>
CV	Carga viral para HIV-1
CV < 50	Carga viral para HIV-1 menor que 50 cópias/mm ³
CV > 50	Carga viral para HIV-1 maior que 50 cópias/mm ³
DC	Doença de Crohn

DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DP	Desvio padrão
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
FAP	<i>Familial adenomatous polyposis</i> (Polipose adenomatosa familiar)
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FIT	<i>Fecal immunochemical test</i> (Teste imunoquímico fecal)
FOBT	<i>Fecal occult blood test</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNPCC	<i>Hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i> (Câncer colorretal hereditário não polipoide)
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IQR	<i>Interquartile range</i> (Intervalo interquartilico)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>Polimerase chain reaction</i>)
PDR	Polyp detection rate (Taxa de detecção de pólipos)
PTT	Tempo parcial da tromboplastina
RCU	Retocolite ulcerativa

SEDIR	Setor de Endoscopia Digestiva e Respiratória
SISREG	Sistema Nacional de Regulação
SOBED	Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
SOF	Sangue oculto nas fezes
TAP	Tempo de ação da protrombina
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
US	<i>United States</i>
WHO	Organização Mundial de Saúde (<i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A IMPORTÂNCIA E A HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER COLORRETAL (CCR)	1
1.2 PATOGÊNESE DO CCR	3
1.3 FATORES DE RISCO DO CCR	5
1.4 RASTREAMENTO DO CCR	7
1.4.1 Principais métodos utilizados	7
1.4.2 Métodos de qualidade para colonoscopia	8
1.4.3 Vantagens e limitações da colonoscopia	9
1.5 ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO PORTADORA DO HIV/AIDS	12
1.5.1 Epidemiologia do HIV	12
1.5.2 Mudança no perfil das afecções relacionadas à AIDS	12
1.6 CÂNCER COLORRETAL E HIV	14
1.6.1 A falta de estratégias de rastreamento	14
1.6.2 Prevalência do CCR e seus precursores nos pacientes com HIV/AIDS	14
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVO GERAL	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. MÉTODOS	19
3.1. DESENHO DO ESTUDO	19
3.2. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA – A COORTE DE PACIENTES COM HIV/AIDS DO IPEC	19
3.3. CASUÍSTICA / POPULAÇÃO DO ESTUDO	19
3.4. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	20

3.5. DADOS CLÍNICOS	21
3.6. MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS	22
3.6.1 Captação dos pacientes	22
3.6.2 Entrevista	22
3.6.3 Primeira e segunda coleta de sangue	23
3.6.4 Colonoscopia	24
3.6.5 Análise histopatológica e imunohistoquímica	25
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4. RESULTADOS	27
4.1 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS	31
4.1.1 Câncer colorretal	31
4.1.2 Adenomas	31
4.1.2.1 Distribuição dos adenomas	34
4.1.3 Imunohistoquímica	35
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	36
5. DISCUSSÃO	40
5.1 PREVALÊNCIA DE CCR NO INDIVÍDUO PORTADOR DO HIV/AIDS	40
5.2 PREVALÊNCIA DE LESÕES PRECURSORAS DE CCR (ADENOMAS) NO INDIVÍDUO PORTADOR DO HIV/AIDS	41
5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E COLONOSCÓPICAS DOS PORTADORES DO HIV/AIDS COM LESÕES PRECURSORAS DE CCR	43
5.4 PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO DAS LESÕES PRECURSORAS DE CCR	46
5.5 INDICADORES DE QUALIDADE PARA AS COLONOSCOPIAS	47
5.6 LIMITAÇÕES	48

6. PERSPECTIVAS	50
7. CONCLUSÃO	51
8. LISTA DE REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE AA – Termo de consentimento livre e esclarecido	62
APÊNDICE AB - Questionário	66
ANEXO A – Consentimento livre e informado	71

1. INTRODUÇÃO

1.1 A IMPORTÂNCIA E A HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER COLORRETAL (CCR)

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro em incidência e a segunda causa de morte por câncer na América do Norte, apesar de anualmente constatar-se uma progressiva diminuição da sua mortalidade (Siegel *et al.*, 2013). Entre homens os cânceres de pulmão e próstata são mais frequentes, enquanto nas mulheres os de pulmão e de mama. Somente o câncer de pulmão é mais letal (Siegel *et al.*, 2013). Na Europa, para ambos os sexos, o CCR é a neoplasia maligna mais diagnosticada, com mais de 400000 novos casos e mais de 200000 mortes em 2008 (Garborg *et al.*, 2013). Em novembro de 2013, o INCA (Instituto Nacional do Câncer) divulgou para 2014 a estimativa de incidência do câncer colorretal no Brasil, sendo este o terceiro tumor maligno mais frequente entre homens (com 15070 casos novos) e o segundo entre as mulheres (com 17.530 casos novos), excetuando-se os tumores de pele não melanoma (INCA, 2013). Em menos de cinco anos, sua incidência superou a de pelo menos um câncer em ambos os sexos, e parece crescer mais rapidamente que o câncer de pulmão no sexo masculino, cuja estimativa para 2014 é de 16400 casos novos. Assim, uma diferença que já foi de 5000 casos, passou para apenas 1400 (INCA, 2009).

Os tumores colorretais se apresentam com amplo espectro neoplásico, variando desde pequenas elevações mucosas benignas até lesões ulceradas e/ou infiltrantes francamente invasivas, sendo predominantemente tumores derivados do epitélio. A história natural clássica do CCR tem geralmente como origem essas discretas alterações benignas da mucosa colônica, caracterizado por crescimento de porções do epitélio por projeção luminal com superfície elevada, arredondada, lisa e regular, denominados pólipos, ou ainda por lesões planas elevadas de crescimento lateral (Fearon *et al.*, 1990). A transição do epitélio normal para adenoma, e depois para o carcinoma, está associada a aquisição de alterações moleculares (Fearon *et al.*, 1990). Foram descritas duas vias genéticas para explicar a carcinogênese colorretal. A mais comum delas se caracteriza pela sequência adenoma-carcinoma e na evolução natural de pólipos (adenomas) não tratados (Morson, 1968), constituindo cerca de 80% dos casos de CCR (Stryker *et al.*, 1987), esta é a chamada via APC/beta-catenina (Kumar *et al.*, 2010). A outra está associada a defeitos no emparelhamento do DNA, quando as

mutações se acumulam em replicações microssatélites, e que são responsáveis pelo aparecimento das lesões serrateis como principais precursores do CCR. Essa via é mais conhecida por via da instabilidade microssatélite e é menos comum que a primeira, e corresponde a cerca de 15% dos casos de CCR (Leggett et al., 2010).

Os dois modelos podem ser resumidos e ilustrados de maneira mais clara nas figuras 1 e 2 abaixo, extraídas do livro Robbins (Kumar *et al.*, 2010).

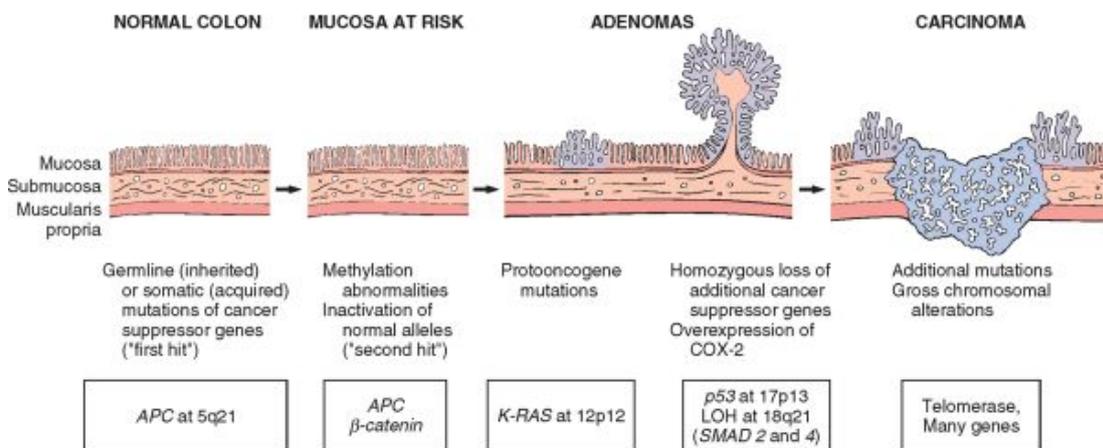


FIGURA 1: Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma. Postula-se que a perda de uma das cópias normais do gene supressor de tumor APC ocorra precocemente. Indivíduos podem nascer com um alelo mutante, o que os torna extremamente susceptíveis a desenvolver câncer de cólon, ou 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.*, 2010). Em seguida, ocorre a perda de uma cópia intacta do APC (segundo golpe ou etapa”). Outras mutações incluem as no KRAS, perdas no 18q21 envolvendo *SMAD2* e *SMAD4*, e inativação do gene supressor de tumor p53, levando à emergência do carcinoma, no qual mutações adicionais ocorrem. Embora pareça haver uma sequência temporal de mudanças, o acúmulo de mutações é mais importante do que sua ocorrência em uma ordem específica.

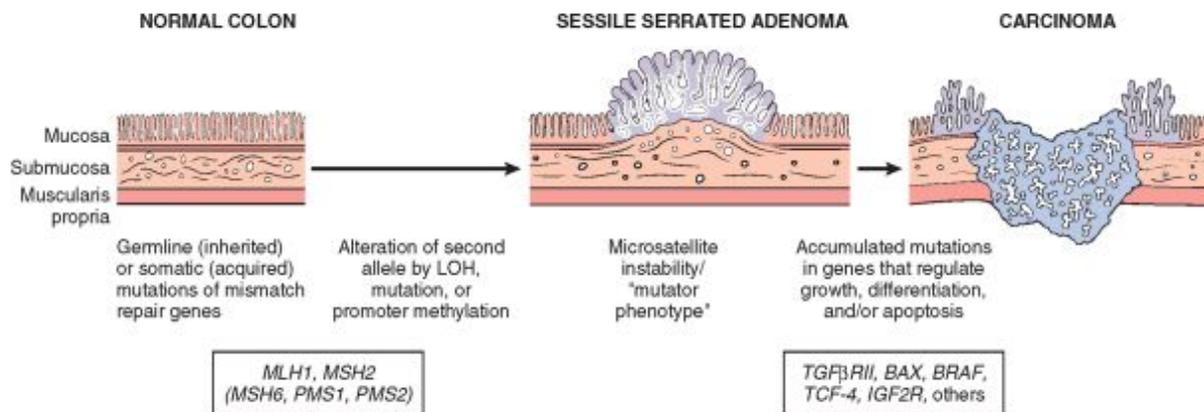


FIGURA 2: Alterações morfológicas e moleculares na via de instabilidade microsatélite da carcinogênese do cólon. Defeitos nos genes de emparelhamento resultam em instabilidades microsatélites e permitem o acúmulo de mutações em numerosos genes. Se essas mutações afetam os genes envolvidos na sobrevivência e proliferação celular, o câncer pode se desenvolver.

1.2 PATOGÊNESE DO CCR

A identificação de alterações genéticas no CCR sofreu uma grande evolução nos últimos vinte e cinco anos (Fearon *et al.*, 1990 e Kumar *et al.*, 2010). Essas alterações incluem deleções, reagrupamentos e mutações que implicam na ativação ou inativação de certos genes. O modelo clássico sequencial “adenoma-carcinoma” resulta normalmente da mutação inicial do gene APC (*adenomatous polyposis coli*) seguida por algumas mutações, como do gene KRAS e/ou do p53, com posterior progressão para carcinoma (Goss *et al.*, 2000).

O gene APC é um supressor de tumor, sendo sua alteração uma das anormalidades mais precoces na carcinogênese do CCR. Eles estão presentes em até 80% dos adenomas e carcinomas esporádicos não hereditários, podendo ser encontrados mesmo em adenomas pequenos e de baixo grau histológico (Kinzler *et al.*, 1996). As mutações do oncogene *ras* também são comuns, sendo detectáveis em cerca de 50% dos CRC invasivos, 50% dos adenomas maiores que 10mm, porém apenas em 10% dos adenomas menores que 10mm (Kinzler *et al.*, 1996). Os achados anormais no gene supressor p53 não são frequentes em adenomas e estão associados à fase final da progressão adenoma-carcinoma. Nos carcinomas são encontrados em 75% dos casos (Srivastava *et al.*, 2001).

A via da instabilidade microsatélite se dá mediante o emparelhamento errôneo do DNA que passa a promover mutações em diversas proteínas, incluindo dentre elas o oncogene BRAF. Algumas dessas mutações podem gerar hipermetilação de certas regiões genômicas

(ex. CpG island) que podem causar proliferação celular incontrolável. Essa combinação entre instabilidade microssatélite, mutação BRAF e metilação de alvos específicos caracterizam a segunda via da carcinogênese colônica (Leggett *et al.*, 2010).

Do ponto de vista histopatológico, as lesões polipoides benignas (adenomas) podem ser divididas em três tipos histológicos, em ordem crescente de potencial para malignidade: tubular, túbulo-viloso e viloso (Neugut *et al.*, 1993). Em seguida, estes tipos são subclassificados quanto à presença de displasia, e se esta é de baixo ou alto grau (Edge *et al.*, 2009). Teríamos, portanto, pelo menos seis subtipos de pólipos adenomatosos segundo a classificação da AJCC (American Joint Committee on Cancer). Além dessas duas características (tipo histológico e grau de displasia), outra que desempenha papel importante na progressão adenoma-carcinoma é o tamanho do pólipo, sendo os maiores potencialmente mais propensos ao desenvolvimento de CCR (O'Brien *et al.*, 1990).

De maneira sucinta, podemos demonstrar as principais características potencialmente malignizantes para as lesões colônicas no esquema abaixo (FIGURA 3):

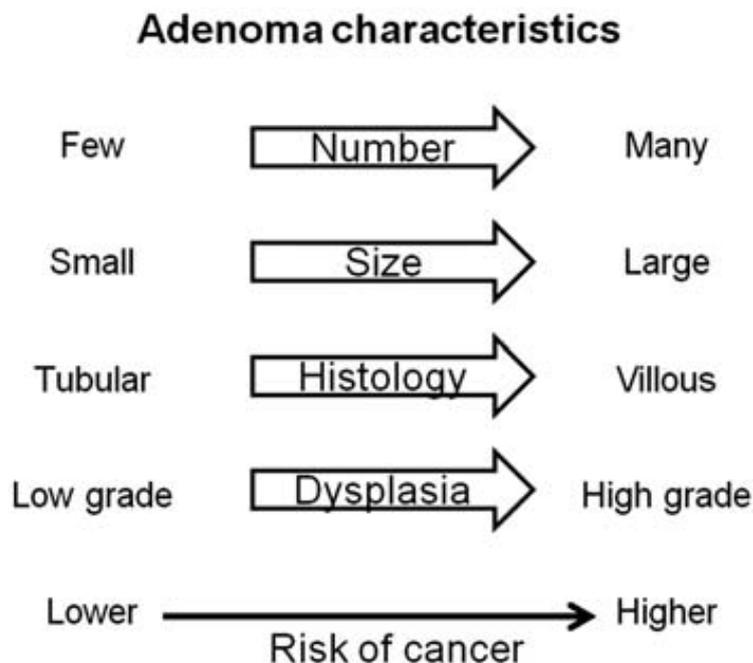


FIGURA 3: As características do adenoma influenciam o risco do CCR. Adenomas com um ou mais dessas características são geralmente referidos como avançados: ≥ 10 mm de diâmetro, displasia de alto grau, $\geq 20\%$ de componente viloso (Garborg *et al.*, 2013).

Os carcinomas correspondem a mais de 95% do total dos CCR, e desses, 95% são adenocarcinomas (Neugut *et al.*, 1993). Considera-se que os adenocarcinomas originam-se de

adenomas por duas observações relevantes: A presença de tecido benigno junto com maligno no material tumoral (O'Brien *et al.*, 1990); e a constatação de que o acompanhamento de pacientes com adenomas por mais de 20 anos, demonstrou o desenvolvimento do CCR nos sítios dessas lesões em 25% deles, uma proporção muito maior que a esperada para a população normal (Winawer *et al.*, 2000). Importante notar que a progressão do adenoma para adenocarcinoma pode levar tempo, e a transição pode levar ao menos dez anos, deixando uma janela em que se pode aplicar diferentes estratégias no seu diagnóstico precoce e/ou prevenção (FIGURA 4).

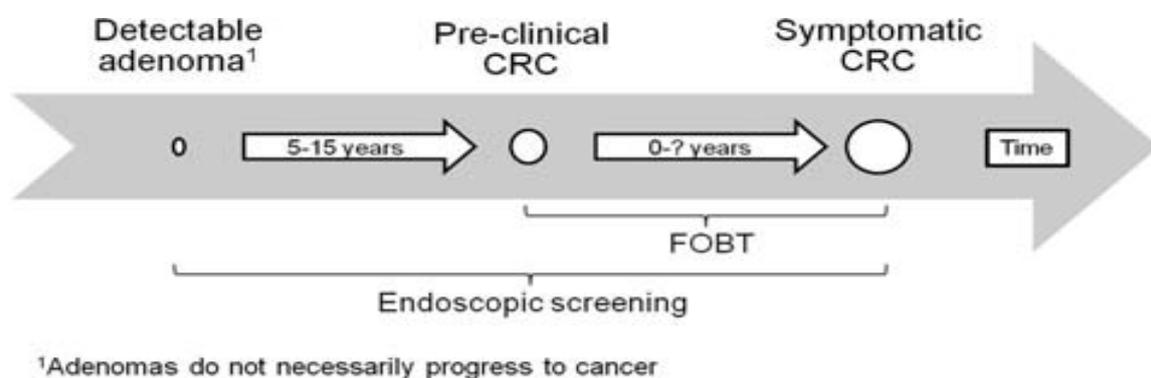


FIGURA 4: O rastreamento pode ser utilizado para prevenção ou detecção precoce do CCR. O rastreamento endoscópico pode prevenir o CCR através da detecção e remoção das lesões precursoras (adenomas). O rastreamento por pesquisa do sangue oculto nas fezes (FOBT) permite apenas a detecção do câncer (Garborg *et al.*, 2013).

1.3 FATORES DE RISCO DO CCR

Por se tratar de uma doença frequente e com alta mortalidade (Siegel *et al.*, 2013), a elaboração de estratégias para seu diagnóstico precoce e cura se baseou inicialmente na identificação dos fatores de risco para o seu desenvolvimento. Por sua transformação ser mediada por alterações genéticas (Fearon *et al.*, 1990), era esperado que a história familiar de CCR fosse um dado relevante na busca por seus fatores de risco. Há cerca de duas décadas, um estudo (Burt *et al.*, 1996) descreveu vários genes relacionados com o surgimento do CCR, concluindo ainda que quase todas essas mutações gênicas são adquiridas por herança autossômica dominante. Anteriormente, a polipose adenomatosa familiar (FAP) e a Síndrome de Lynch (também conhecida pelo nome de câncer colorretal hereditário não polipoide - HNPCC) já eram duas formas bem conhecidas de CCR hereditário (Leach *et al.*, 1993 e

Groden *et al.*, 2012). Afecções crônicas como a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) também já haviam sido implicadas como determinantes no surgimento da neoplasia maligna intestinal (Garborg *et al.*, 2013). Outros fatores que podem influenciar o aparecimento de pólipos adenomatosos e CCR são tabagismo (Gong *et al.*, 2012), uso de ácido fólico, terapia hormonal (Tillmans *et al.*, 2014), obesidade, atividade física (Des Guetz *et al.*, 2013), uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) ou ácido acetilsalicílico (AAS) e dieta pobre em fibras (Din *et al.*, 2010 e Bingham *et al.*, 2003). A identificação de pólipos na colonoscopia também pode ser considerada como determinante para o risco de CCR, conforme havíamos descrito acima (Winawer *et al.*, 2000). Recentemente, alguns estudos demonstraram uma tendência da infecção pelo HIV surgir como possível fator de risco para o CCR (Wasserberg *et al.*, 2007 e Bini *et al.*, 2009).

Conforme a presença desses fatores de risco, foram traçadas estratégias para detecção precoce e prevenção do CCR na população. Aquelas pessoas portadoras de mutações genéticas, algumas doenças hereditárias raras, doenças inflamatórias intestinais (DC e RCU) e aquelas submetidas a certos tipos de cirurgias abdominais (ex.: uretossigmoidostomia) foram classificadas como de alto risco. Enquanto o restante da população como de risco médio para desenvolvimento de câncer colorretal (Pignone *et al.*, 2002 e Rex *et al.*, 2000).

Cerca de 85% dos pacientes portadores do CCR tem a forma esporádica da doença, com aparente nenhuma evidencia de terem adquirido hereditariamente. Os outros 15% são formados por pacientes com historia familiar de neoplasia colônica, com mutações genéticas, expostos aos mesmos fatores de risco, ou uma combinação entre ambos (Garborg *et al.*, 2013).

Desta forma, foram desenvolvidas estratégias para cada situação. O rastreamento (*screening*) baseia-se em submeter uma determinada população a um ou mais exames a fim de identificar aquelas pessoas com maior probabilidade de serem acometidas por uma determinada patologia (U.S. Preventive Services Task Force, 1996), neste caso, o CCR, na ausência de sintomas característicos de câncer colônico e/ou de seus precursores (ex.: pólipos adenomatosos). A necessidade de sua utilização mais precoce ou mais frequente depende dos fatores de risco de cada individuo e dos achados iniciais desses testes (Lieberman *et al.*, 2008). Tal procedimento tem como objetivo prevenir o desenvolvimento do CCR, quando são encontrados e removidos seus precursores, ou aumentar a chance de cura, pela detecção e tratamento mais precoces (Young *et al.*, 2013).

O teste ou método de rastreamento do CCR a ser escolhido deve seguir uma racional com critérios aceitos ubiquamente. O primeiro seria a de não causar grande sofrimento ao

indivíduo que irá se submeter ao teste, em termos de morbidade, mortalidade e perda de função. Em seguida, deve-se escolher um teste com sensibilidade, especificidade, segurança, custo e conveniência razoáveis. Depois, deve haver provas que o tratamento precoce pelo diagnóstico por rastreamento resulta em um melhor prognóstico se comparado com o tratamento após a presença de sintomas. Em quarto lugar, ter evidências da extensão na qual o exame e o tratamento podem causar algum dano. Por último, o juízo correto de que o rastreamento faz mais bem do que mal (U.S. Preventive Services Task Force, 1996).

1.4 RASTREAMENTO DO CCR

1.4.1 Principais métodos utilizados

O rastreamento do CCR é realizado normalmente por três tipos de exames: de fezes, radiológicos e endoscópicos. Às vezes, são utilizadas estratégias em que esses métodos diagnósticos são realizados conjuntamente (Lieberman *et al.*, 2008).

Recentemente, Garborg *et al.* (2013) publicaram um artigo de revisão atualizando os principais métodos utilizados no rastreamento do CCR, sendo elencado como principais o de sangue oculto nas fezes (SOF), que é o mais utilizado no mundo inteiro (Duffy *et al.*, 2011), e o único teste recomendado pela União Europeia atualmente (Segnan *et al.*, 2010); e a colonoscopia, que inspeciona toda a mucosa colônica e pode realizar biópsias ou remoções de lesões mucosas em uma única sessão, sendo por isso o exame preferido nos Estados Unidos (U.S. Preventive Services Task Force, 2008 e Davila *et al.*, 2006) e no Brasil (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED, 2008). Outros exames podem ser usados em casos específicos, por apresentarem menor risco que a colonoscopia, caso da retossigmoidoscopia, do teste imunológico fecal (FIT), do enema baritado e da colonoscopia virtual, porém todos eles têm limitações. Os demais exames carecem de mais estudos ou menor custo, caso dos marcadores moleculares por pesquisa do DNA fecal, que demonstram resultados promissores nos ensaios clínicos (Imperiale, 2012), e o dos demais exames radiológicos, como colonorressonância, colonografia por tomografia computadorizada e a cápsula endoscópica para cólon, que têm alto custo para ser reproduzido em trabalhos comparativos e para serem realizados pela população em geral (Dhruva *et al.*, 2009 e Zijta *et al.*, 2010).

Entre os dois exames sugeridos para o rastreamento do CCR pelos principais centros mundiais, a colonoscopia leva vantagem em relação ao sangue oculto nas fezes pela razão de

permitir não só a detecção precoce como a remoção dos precursores do câncer colônico, interrompendo a sequencia patogênica de adenoma para adenocarcinoma (Winawer *et al.*, 1993). Assim sendo, podemos dizer que a colonoscopia pode prevenir o CCR, porque retira as lesões antes de se tornarem malignas (Winawer *et al.*, 1993).

Este exame consiste no estudo endoscópico do intestino grosso e de parte do intestino delgado pela introdução de um tubo flexível pelo ânus até o ceco, com posterior entrada no íleo terminal através da válvula ileocecal. Para isso, requer que o paciente seja sedado, tenha um bom preparo do cólon por meio de laxantes, que o aparelho esteja em ótimas condições e que seja realizada por boa técnica por parte do examinador médico (Young *et al.*, 2013).

1.4.2 Critérios de qualidade para colonoscopia

Desde de sua recomendação por Winawer *et al.* (1993) para o rastreamento do CCR, a colonoscopia tem sido testada e validada em diversos estudos, que a partir de seus resultados desenvolveram critérios de qualidade para a sua avaliação. Os principais seriam o preparo colônico, o alcance ou não do ceco, o tempo de retirada do aparelho, a taxa de detecção de pólipos e de adenomas (ADR) por parte do examinador e a presença ou não de complicações do exame e/ou da sedação utilizada no exame (Rex *et al.*, 2002).

Cada um desses critérios possuem metas a serem atingidas (Rex *et al.*, 2002 e Rex *et al.*, 2006). O preparo de cólon tem de estar bom ou ótimo em 100% dos casos para caracterizar uma colonoscopia de boa qualidade, o que significa que o cólon deve apresentar apenas pequena quantidade de resíduos líquidos. Deve-se alcançar o ceco em mais de 90% dos exames, e de preferencia documentar a intubação cecal por fotografia ou filme. A retirada do aparelho deve ficar com um tempo médio entre 6 e 10 minutos (Rex *et al.*, 2002 e Elia *et al.*, 2012) e a detecção de adenomas em pacientes de primeira vez, deve ser maior que 25% em homens acima de 50 anos, e maior que 15% em mulheres dessa mesma faixa etária. Além disso, todo colonoscopista deve ser capaz de realizar polipectomias e biópsias. Quanto às complicações, as metas são: Incidência de leves reações à sedação – menor que 1%; incidência de graves reações à sedação, como necessidade de ventilação por máscara e intubação orotraqueal – menor que 1 a cada 300; incidência de perfuração – menor que 0,1%; e incidência de sangramento pós-polipectomia – menor que 1%. Tais metas asseguram ao paciente que o exame realizado tem alta qualidade e que seus resultados possuem um valor mais confiável (Lieberman *et al.*, 2009).

1.4.3 Vantagens e limitações da colonoscopia

Portanto, se compreendemos a importância da colonoscopia no diagnóstico precoce do CCR e na remoção de suas lesões precursoras, concluímos que sua escolha como melhor método de rastreamento se impõe (Garborg *et al.*, 2013). Evidências dessa afirmação são achadas em diversos estudos realizados para comprovar a capacidade ou não de prevenir o CCR por parte deste método. Duas coortes publicadas nas últimas duas décadas já demonstravam uma redução significativa da incidência do CCR através da colonoscopia, sendo a primeira (Winawer *et al.*, 1993) uma análise comparativa de três trabalhos diferentes realizados nos Estados Unidos (Gloeckler-Ries *et al.*, 1990) e na Inglaterra (Atkin *et al.*, 1992), com queda de 90, 76 e 88% respectivamente, em comparação à expectativa de CCR para este grupo de pacientes. A outra coorte (Citarda *et al.*, 2001), mais recente, realizada por um grupo de estudos italiano, acompanhou 1693 pacientes por 10 anos, e alcançou resultados que demonstraram a redução da incidência do CCR em 66% nos pacientes submetidos à colonoscopia com polipectomia. Num estudo de 2013 (Nishihara *et al.*), foi documentada entre mais de 88000 pacientes acompanhados, por um período de cerca de 22 anos, uma importante redução da incidência do CCR a longo prazo após a colonoscopia. O exame foi o único capaz de reduzir significativamente a mortalidade nos pacientes com câncer de qualquer parte do intestino grosso, especialmente os do cólon direito. Outro trabalho (Shaukat *et al.*, 2013) comparou a mortalidade de longo termo quando o rastreamento do CCR era realizado pelo exame de sangue oculto nas fezes (SOF). Foi evidenciada queda da mortalidade pelo tumor, mas sem diminuir a mortalidade geral após 30 anos de acompanhamento. Os resultados ainda apontam para uma maior eficiência da colonoscopia, porque na maior parte das vezes, quando o resultado do sangue oculto vinha positivo, o paciente era submetido à colonoscopia. Foram principalmente nestes casos que se constatou a redução de mortalidade por CCR, corroborando com o papel preventivo do método endoscópico. Ainda nesse estudo, verificou-se que os casos de CCR de cólon direito são menos detectáveis pelo SOF, o que não resultou em benefício para estes pacientes, notadamente as mulheres, que proporcionalmente têm mais lesões proximais (Brenner *et al.*, 2007).

Outra vantagem da colonoscopia é a capacidade de fornecer material para estudo histopatológico, por biópsias ou exéreses de lesões (Lieberman *et al.*, 2000). As lesões polipoides são retiradas normalmente por alça ou pinça endoscópicas, que passam por dentro do tubo de inserção do aparelho. O aspecto macroscópico das lesões polipoides pode ser bastante variável (Regula *et al.*, 2006), sendo sésseis, pediculados ou semi-pediculados,

pequenos com menos de 2mm de diâmetro ou grandes, atingindo mais que 2 cm no maior eixo. Quando são superficiais, podem ser planas, deprimidas ou ambas, podem ter crescimento lateral e ainda superfície lisa ou granular. Todas estas formas de lesão são passíveis de serem retiradas por colonoscopia, desde que o examinador seja experiente, o aparelho esteja em boas condições, haja o material e os acessórios necessários, um bom preparo de cólon e um tamanho e localização que permita ser acessado, laçado e extraído (Rex *et al.*, 2002).

As metas de qualidade exigem a documentação da lesão, de sua captura ou não, e pelo menos uma tentativa de exérese de todas as lesões acessíveis com menos de 2 cm, que não estejam aderidas a planos profundos. Quanto às demais, estas podem ser biopsiadas para exame da patologia, que determinará conjuntamente com os achados do exame a necessidade de abordagem cirúrgica (Regula *et al.*, 2006). Ainda quanto as metas de qualidade para a polipectomia (Rex *et al.*, 2002), deve-se resgatar para o patologista mais de 95% das lesões passíveis de serem ressecadas.

Ultimamente, principalmente na Europa (Atkin *et al.*, 2010 e Segnan *et al.*, 2011), vem se observando que apenas uma única retossigmoidoscopia pode apresentar benefícios na prevenção do CCR, mesmo a longo prazo. Este exame é normalmente realizado com o mesmo tipo de aparelho utilizado nas colonoscopias, porém se propõe a avaliar apenas o cólon distal do paciente, ou seja, reto, sigmoide e cólon descendente. Nishihara *et al* (2013) concluíram que as retossigmoidoscopias não são eficazes na prevenção do CCR de cólon proximal (ascendente e transversal), assim como esses ensaios anteriores, desencorajando o seu uso. No mesmo trabalho, os resultados apoiam a afirmação de que as colonoscopias negativas (normais), ou seja, sem lesões precursoras de CCR, podem ser associadas a riscos muito baixos para o desenvolvimento do câncer, por períodos que variam de 5 a 20 anos. Apenas nos casos dos pacientes com história familiar (ex.: parente de primeiro grau) ou doenças predisponentes, isto não se aplicaria, não indicando intervalos maiores na submissão aos exames. Estas preocupações levam em conta uma das principais desvantagens da colonoscopia: seu custo (Pignone *et al.*, 2010).

As limitações para o uso da colonoscopia em larga escala também são avaliadas pelos trabalhos sobre aderência ao rastreamento do CCR. Um estudo britânico (Miles *et al.*, 2010) em que os exames diagnósticos eram oferecidos gratuitamente, mostrou que entre os pacientes selecionados o custo influenciava menos na sua decisão do que fatores como status socioeconômico, fatalismo frente ao câncer e más condições de saúde segundo a própria avaliação do doente. Outras causas da má aderência à colonoscopia seriam os riscos de

perfuração e sangramento durante o procedimento (Rutter *et al.*, 2012), gases e cólicas remanescentes, o preparo rigoroso do cólon com laxativos orais, o tempo gasto desde a dieta preparatória até o fim do exame e a possibilidade de sentir dor (Miles *et al.*, 2010). Desta forma, lugares como a Europa sofrem com baixa adesão aos programas de rastreamento (Pox *et al.*, 2009).

Apesar dessas desvantagens, a colonoscopia é o único exame que oferece em uma só sessão o acesso às lesões precursoras com sua possível retirada. Além disso, se forem obedecidos os critérios de qualidade, em mãos experientes, o exame exhibe vantagens enormes em relação aos demais. Assim, verifica-se em muitos trabalhos, ainda que limitados por tamanho ou por falta de randomização, o decréscimo da incidência do CCR em 67-77% e a queda da mortalidade em 31-65% (Baxter *et al.*, 2009; Brenner *et al.*, 2011; Kahi *et al.*, 2009 e Zauber *et al.*, 2012).

Em 2010, Singh *et al* demonstraram uma redução de 29% da mortalidade geral, sendo ainda maior naqueles exames efetuados por especialistas. Esse dado fortemente sugere que o tipo de examinador e seu tempo de experiência influenciam grandemente a performance da colonoscopia como ferramenta do rastreamento (Rex *et al.*, 2002). Ademais, há três estudos em andamento com desenho ainda mais exigente, sendo realizados em grande amostra de pacientes, randomizados para o tipo de exame e com resultados esperados para a próxima década, apresentando como desfechos a serem avaliados, as mortalidades geral e secundária ao CCR nos indivíduos selecionados (Quintero *et al.*, 2012; Kaminski *et al.*, 2012 e Robertson, 2011).

Por tratar-se de doença que surge geralmente a partir da quinta década (Siegel *et al.*, 2013), e em sabendo que os adenomas demoram para se transformarem em câncer (Garborg *et al.*, 2013), as estratégias para o início do rastreamento procuram encontrar a idade ideal em que o indivíduo de risco médio para o desenvolvimento do CCR deve ser submetido a algum exame (Levin *et al.*, 2008).

Um trabalho importante foi o realizado por Fisher *et al.* em 2006, o qual demonstrou que o rastreamento do câncer colorretal por colonoscopia é custo-efetivo para pessoas com idade igual ou acima dos 50 anos, sendo caro e pouco eficaz na detecção de lesões neoplásicas ou mesmo das lesões precursoras de neoplasia nos pacientes assintomáticos com idade entre 40 e 49 anos. Resultado este que já havia sido encontrado por Imperiale *et al.* em 2002. Ultimamente, algumas estratégias específicas estão sendo elaboradas para certos grupos (Rex *et al.*, 2009), a fim de incluí-los num rastreamento mais precoce, ainda que sejam considerados de risco médio, a fim de descobrir possíveis tendências no surgimento do CCR.

Este é o caso dos afrodescendentes americanos, em que podemos encontrar recomendações para iniciar a submissão aos exames desde os 45 anos de idade (Rex *et al.*, 2009). No caso dos grandes obesos, tabagistas pesados e portadores do HIV/AIDS nos faltam dados suficientes para uma recomendação de larga escala, sendo possível avaliar caso a caso a necessidade da antecipação do rastreamento (Bini *et al.*, 2009 e Campbell *et al.*, 2001).

1.5 ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO PORTADORA DO HIV/AIDS

1.5.1 Epidemiologia do HIV

Estima-se que existam 34,2 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, tendo ocorrido aproximadamente 1,7 milhões de mortes em todo o mundo por esta patologia em 2011 (UNAIDS, 2012). No Brasil, desde o início da epidemia até junho de 2011, foram registrados pelo Ministério da Saúde (MS) 608.230 casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e 241.469 mortes relacionadas à AIDS.

No início dos anos 1990, com o advento da terapia antirretroviral combinada (cART) para estes pacientes, houve nítida melhora do prognóstico e diminuição da letalidade, levando, por conseguinte, a um aumento na sobrevida e cronificação da doença (Dore *et al.*, 2002). Em 2007, Lewden *et al.* demonstraram que a mortalidade de pacientes com contagem de células TCD4+ maior que 500 células/mm³, em uso de cART há pelo menos 6 anos, passa a ser semelhante à da população geral.

Recentemente, o surgimento de novos dados apontaram para o aumento da incidência de complicações não relacionadas diretamente à imunodeficiência. Pacheco *et al.* (2009) seguiram 1.538 indivíduos infectados pelo HIV de 1997 a 2006 e observaram que a partir de 2005, as causas de morte não relacionadas à AIDS superaram àquelas por doenças oportunistas, ou seja, relacionadas à síndrome.

1.5.2 Mudança no perfil das afecções relacionadas à AIDS

Foi demonstrado por Palella *et al.* (2006) que a cART aumenta a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV. Os primeiros seguiram 6.945 indivíduos portadores do HIV/AIDS de 1996 a 2004. A taxa de mortalidade caiu expressivamente, de 7.0 mortes/100 pessoas-ano em 1996 para 1.3 mortes/100 pessoas-ano em 2004. As causas de morte associadas ao HIV caíram de 3.79/100 pessoas-ano em 1996 para 0.32/100 pessoas-ano em

2004. O percentual de morte por causas não relacionadas à AIDS aumentou expressivamente de 13.1% em 1996 para 42.5% em 2004. Entre estas, as mais importantes foram disfunção hepática, cardiovascular, pulmonar, osteoporose e neoplasias não relacionadas à AIDS (Deeks, 2011).

Esta mudança no perfil de mortalidade foi acompanhada por mudanças na contagem de células TCD4+ próxima a este desfecho, passando de 59 células/mm³ em 1996 para 287 células/mm³ em 2004 (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008). Os pacientes que morrem por causas não relacionadas à AIDS iniciam cART com níveis de células TCD4+ maiores que indivíduos que morrem por causas relacionadas à AIDS (22.4% e 7.8%, respectivamente, iniciaram cART com contagem de células TCD4+ > 350 células/mm³, $p < 0.001$).

Embora os dados sejam animadores, é necessário lembrar que o sucesso da cART não restitui plenamente a saúde do indivíduo (Deeks, 2011). Por razões ainda pouco definidas, os pacientes com HIV/AIDS tratados por longos períodos persistem com expectativa de vida menor que a da população geral não infectada (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008). Este encurtamento do tempo de vida se dá principalmente pelo aumento do risco de complicações não relacionadas à AIDS, nas quais se incluem doença cardíaca, câncer, hepatopatias, nefropatias, e doenças ósseas e neurocognitivas. Muitas dessas complicações são similares às que acometem os idosos não infectados.

Dada a natureza degenerativa da maior parte dessas doenças, seu impacto na qualidade de vida pode ser dramático. Estas observações levaram a uma crescente preocupação com um possível processo de “envelhecimento” acelerado ou precoce nas pessoas com HIV/AIDS (Justice, 2010 e Effros *et al.*, 2008). Este cenário clínico vagamente definido reflete provavelmente uma condição complexa caracterizada pelo sobrecarga das doenças crônicas, maior prevalência de fatores de risco comportamentais tradicionais, como abuso de drogas, toxicidade pelo tratamento antirretroviral, e inflamação crônica. Isso tudo tomado em conjunto gera um declínio funcional e uma vulnerabilidade maior que esperada para lesões ou fatores de estresse (Justice, 2010).

Em 2006, Sackoff *et al.* publicaram um trabalho relatando as causas de morte entre os pacientes com HIV/AIDS, demonstrando uma elevação do número de mortes por doenças não relacionadas à AIDS, sendo o câncer a terceira mais importante, atrás apenas do abuso de drogas e da doença cardiovascular. Dentre os cânceres mais prevalentes foram descritos os de pulmão, de fígado, o colorretal e o anal.

1.6 CÂNCER COLORRETAL E HIV

1.6.1 A falta de estratégias de rastreamento

Os consensos americanos (U.S. Preventive Services Task Force, 2008 e Davila *et al.*, 2006), brasileiro (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED, 2008) e britânico (Cairns *et al.*, 2010) para o rastreamento e vigilância do CCR são muito parecidos nas suas estratégias, e omitem ou ignoram se é necessária alguma abordagem especial para os pacientes com HIV/AIDS, visto que atualmente esta população vem atingindo idades mais avançadas (Deeks, 2011), o que implicaria em sua inclusão entre os que são submetidos ao rastreamento. Ainda assim, permanece a dúvida a respeito do grupo a se colocar esses pacientes: Seria necessária uma estratégia específica para as pessoas com HIV/AIDS ou bastaria incorporá-los ao grupo de risco médio?

Essa possibilidade de relação entre o HIV/AIDS e as neoplasias comuns à população geral não infectada vem sendo pesquisada desde a última década (Engels *et al.*, 2006 e Crum-Cianflone *et al.*, 2009), sendo o CCR, um dos cânceres estudados, já que possui alta prevalência e estratégias de rastreamento bem delineadas. A importância do CCR para os pacientes com HIV/AIDS foi demonstrada recentemente num artigo americano (Patel *et al.*, 2008), em que diversas incidências de neoplasia foram registradas entre 1992 e 2003, sendo constatado o seu aumento nesta população para diversos tipos de malignidades, entre eles o CCR. Por esta razão, o mesmo artigo recomenda fortemente o seu rastreamento nesta população. Fatores como tabagismo e ausência do uso de cART também estavam relacionadas à maior incidência.

Mais recentemente, nos Estados Unidos, Nayudu SK *et al.* (2012) verificaram retrospectivamente que apenas 25% dos seus pacientes com HIV/AIDS com mais de 50 anos foram submetidos à colonoscopia, apresentando já uma taxa de detecção de pólipos e adenomas acima do esperado, 55% e 32%, respectivamente. Demonstrou-se assim uma tendência de subestimar o rastreamento nesses doentes, resultado semelhante ao encontrado por trabalhos anteriores (Iqbal *et al.*, 2010 e Campbell *et al.*, 2008).

Iqbal *et al.* (2010) reportaram que apesar dos pacientes com HIV comparecerem com mais frequência ao consultório médico, eles não realizavam qualquer exame de rastreamento para o CCR. Quadro este também identificado por mais dois autores, mediante questionários (Campbell *et al.*, 2010) e revisão de prontuários (Reinhold *et al.*, 2010). Em suma, esses trabalhos concluíram que os médicos que tratam dos pacientes com HIV/AIDS utilizam pouco

o rastreamento do CCR por não existir uma estratégia específica para esta população, para quem já é solicitado uma série de exames em cada consulta.

Em 2014, Momplaisir *et al.* publicaram uma pesquisa envolvendo mais de 300000 indivíduos do programa Medicaid, sendo 55439 portadores do HIV, nos estados americanos de Nova Iorque, Ohio, Califórnia, Pensilvânia e Flórida, entre 1999 e 2007, comparou a utilização do rastreamento do CCR nestes dois grupos, assim como a sua prevalência. Constatou-se que o diagnóstico de CCR foi similar entre ambos, porém, a utilização do rastreamento foi um pouco menor para os infectados pelo HIV, na análise ajustada.

1.6.2 Prevalência do CCR e seus precursores nos pacientes com HIV/AIDS

No Brasil, um estudo de São Paulo (Manziona *et al.*, 2007) que comparava achados colonoscópicos em infectados pelo HIV e em não infectados, demonstrou uma baixa incidência de pólipos e de tumores intestinais. Curiosamente, os preparos de cólon não foram considerados adequados em uma grande proporção, sendo pior nos pacientes infectados.

Nos Estados Unidos, Bini *et al.* perceberam já em 2002 que poderia haver uma relação entre o CCR e a cronificação da infecção pelo HIV com a era da cART. Neste trabalho, descreviam as diversas colopatias dos portadores do HIV/AIDS, e discorreram brevemente sobre alguns relatos de caso de CCR nestes pacientes, indicando, portanto, o rastreamento para todos aqueles com idade maior que 50 anos.

Em 2005, Reinhold *et al.*, pesquisadores da mesma instituição que a do artigo anterior, em Nova Iorque, constataram em revisões de prontuários que era grande o número de pacientes que necessitavam do rastreamento e que não haviam sido submetidos a nenhum exame. Em seguida, em 2006, o mesmo grupo, desta vez encabeçado por Bini, publicou um estudo cujo objetivo era o de rastrear o CCR por retossigmoidoscopia em uma população de 2382 pacientes, sendo 165 portadores do HIV/AIDS.

Constatou-se um número de lesões precursoras (adenomas) e CCR proporcionalmente maior nos pacientes com HIV, 25,5% contra 13,1% nos controles soronegativos. Para estes pacientes, foi recomendada uma colonoscopia complementar, a fim de investigar o restante do cólon, que, por sua vez, também encontrou proporcionalmente mais neoplasias no grupo dos soropositivos. Em 2009, Bini *et al.* publicaram um estudo caso-controle para rastrear o CCR por colonoscopia nos pacientes com HIV/AIDS e nos soronegativos com mais de 50 anos, sendo todos assintomáticos. O grupo de infectados apresentou maior prevalência de pólipos e CCR que o grupo controle, maior precocidade e lesões precursoras em estágios mais

avançados para malignidade. Com esses dados, o rastreamento com colonoscopia do CCR no soropositivo se impôs.

Dados semelhantes foram obtidos na Califórnia por Wasserberg *et al.* (2007), num estudo retrospectivo que também identificou maior prevalência e maior precocidade do CCR nos pacientes com HIV/AIDS. Ainda neste estudo, foi notada uma maior recidiva do CCR nos soropositivos e uma sobrevida relativamente menor.

Tanto Bini *et al.* (2009) quanto Wasserberg *et al.* (2007) sugerem em suas conclusões que o rastreamento deve ser iniciado mais precocemente nos pacientes infectados, tratando-os como um grupo diferente daquele de risco médio.

Em 2010 nos Estados Unidos, Kothari *et al.* apresentaram resultados bem diferentes. Não só encontraram prevalências semelhantes entre infectados e não-infectados, como não inferiu qualquer diferença estatística entre os grupos de soropositivos com ou sem adenomas, mesmo após ajuste da análise para sexo, raça, índice de massa corporal (IMC), uso de AINES, tabagismo, uso de álcool, contagem do CD4, carga viral, duração da soropositividade, uso da cART e duração da cART. A única variável que demonstrou diferenças na incidência de neoplasias foi o uso de AAS, que teve ação protetora para aqueles que estavam em uso do medicamento. Outro estudo americano, desta vez de Nova Jersey, pesquisou as características do CCR para os paciente afro-americanos soropositivos. Neste trabalho de 2011, Kumar *et al.* evidenciaram um aparecimento mais precoce do CCR nesses pacientes, sugerindo um rastreamento antes dos 45 anos, idade em que os afrodescendentes americanos já são chamados a realizar esses exames.

Esses dados conflitantes de prevalência continuaram a aparecer em diversos estudos nos últimos cinco anos. Friedman *et al.* (2009) afirmaram que a relação entre o CCR e o HIV é até o momento inconclusiva, necessitando de outros estudos para valorizar ou não a infecção como fator de risco. Nesta pesquisa, por exemplo, a taxa de detecção de adenomas foi menor nos soropositivos que a média da população. Em 2012, num trabalho semelhante, Gutkin *et al.* descreveram uma taxa um pouco maior do que do estudo anterior – 34% contra 26%. Foram encontrados também em uma proporção maior (45%) naqueles pacientes com carga viral HIV RNA detectáveis na época do exame, porém nenhum paciente apresentava adenocarcinoma.

Fora dos Estados Unidos, dois estudos publicados neste ano obtiveram resultados diferentes para a população com HIV/AIDS, no rastreamento do CCR e suas lesões precursoras. Na Alemanha, Kasapovic *et al.* (2014) evidenciaram uma prevalência de 26% de adenomas, sendo dois casos de CCR em 96 pacientes que se submeteram à colonoscopia. No

Japão, Hamada et *al.* (2014) encontraram uma taxa de detecção de adenomas menor nos pacientes soropositivos do que nos controles, 16% contra 22,6%, mas sem relevância estatística. Por isso, concluíram que o HIV não pode ser identificado como fator de risco de CCR em pacientes asiáticos. Tanto na Europa como na Ásia, os trabalhos não evidenciaram qualquer variável (ex.: CD4, carga viral, cART, etc.) que aumentasse o risco de adenomas nesta população, todavia, ambos recomendam fortemente o rastreamento do CCR.

No Brasil, os dados a respeito da relação entre HIV e CCR são escassos ou inexistentes. Tal situação redundando na necessidade de estudos para verificar se em nosso meio o HIV pode ou não ser considerado um fator de risco para o CCR.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Descrever a prevalência de câncer colorretal e a presença de suas lesões precursoras através da realização de colonoscopias em pacientes com HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos em acompanhamento na coorte clínica do IPEC-Fiocruz .

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a presença de lesões precursoras do CCR identificadas no rastreamento por colonoscopia dos pacientes da coorte de HIV/AIDS do IPEC com idade igual ou superior a 50 anos.
- Descrever a performance da colonoscopia nestes pacientes, avaliando conjuntamente preparo, sedação, tempo de exame e complicações.
- Descrever a taxa de detecção de adenomas (ADR) nas colonoscopias realizadas.
- Descrever o perfil imunohistoquímico dos adenomas.

3. MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional seccional em que o tipo de amostragem foi de conveniência.

3.2. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA – A COORTE DE PACIENTES COM HIV/AIDS DO IPEC

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz) mantém desde 1986 uma coorte de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento na instituição. A base de dados dos pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC foi constituída a partir de 1998, pelo Laboratório de Pesquisa Clínica em AIDS/DST com apoio do Serviço de Documentação e Estatística do IPEC. A base contém informações de todos os pacientes com HIV/AIDS matriculados na instituição desde 1986. O formulário para a transcrição de dados dos prontuários dos pacientes e o manual de instruções para o seu preenchimento foram elaborados por uma equipe de especialistas em infectologia, epidemiologia e estatística.

Os formulários foram pré-testados e revisores foram treinados e supervisionados por infectologistas. A atualização dos dados registrados nos prontuários é realizada retrospectivamente a cada seis meses. O formulário atual contém dados de identificação e caracterização do paciente, incluindo condição sócio-demográfica, hábitos e comportamentos, avaliação do risco de infecção pelo HIV e informações clínicas (datas e códigos de doenças pelo CID-10), resultados e datas de exames laboratoriais, marcadores sorológicos, esquemas de tratamento com antirretrovirais, internações, sinais vitais e, em caso de óbito, data e causa. Um programa de entrada e crítica dos dados foi desenvolvido em CSPro (Census and Survey Processing System) versão 2.3, um software gratuito para processamento de questionários ou formulários complexos com estrutura hierárquica (US Census Bureau).

O banco contém dados de todos os pacientes com HIV/AIDS atendidos na instituição. Atualmente encontram-se cadastrados dados de cerca de 4500 pacientes com HIV/AIDS que

tiveram pelo menos um atendimento no período de 1986 a 2010, sendo que atualmente, há cerca de 3000 pacientes em acompanhamento ativo.

No presente estudo, a população de referência foi composta pelos pacientes ativos da coorte de HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos acompanhados no IPEC no período de janeiro de 2012 a março de 2014. Em março de 2014, nesta coorte, eram acompanhados aproximadamente 500 pacientes ativos que já haviam ultrapassado a quinta década de vida. Todas as variáveis correspondentes ao acompanhamento do HIV/AIDS (Ex.: data do diagnóstico, CD4, carga viral, categoria de exposição, tratamento antirretroviral, etc.), bem como as variáveis sócio-demográficas (Ex.: raça, idade, sexo, escolaridade) foram extraídas desse banco de dados.

3.3. CASUÍSTICA / POPULAÇÃO DO ESTUDO

Após a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa (CEP / CAE 06309212.6.0000.5262), foram incluídos no estudo pacientes com HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos em acompanhamento ativo no IPEC-Fiocruz, entre janeiro de 2012 e março de 2014, sem queixas de sintomas gastrointestinais baixos.

Todos os pacientes incluídos concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) relacionado a este projeto, que se encontra em anexo.

3.4. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do trabalho os pacientes:

- Com sintomas de alerta, como sangramento retal, emagrecimento inexplicável ou diminuição do calibre das fezes;
- Com história de câncer de cólon;
- Com doenças graves em atividade que impediriam por razões clínicas a realização do exame;
- Que não tolerarem ser submetidos à colonoscopia, seja por agitação à sedação venosa, seja por complicações potenciais apresentadas antes ou durante o exame, ou ainda devido a impossibilidade da realização do exame por dificuldade técnica.
- Que se negarem ou interromperem sua participação no trabalho;

- Que se recusassem a seguir o protocolo da pesquisa (Ex.: Não trazer responsável adulto para acompanhá-lo no dia do exame).

3.5. DADOS CLÍNICOS

Foram coletados os seguintes dados epidemiológicos e demográficos: Sexo, idade no momento da colonoscopia, cor, tabagismo, peso e altura para calcular o índice de massa corporal (IMC), frequência evacuatória, presença de sintomas à evacuação (diarreia, dor ao evacuar, tenesmo, urgência, consistência endurecida, pastosa ou líquida das fezes), presença de sintomas gerais (gases, dor abdominal, azia, plenitude pós prandial, enjoo, vômito, emagrecimento e outros), uso de medicamentos (antirretrovirais, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, anti-agregantes plaquetários, para cardiopatias e outros), história de cirurgia abdominal, história de cirurgia anorretal, história familiar de câncer colorretal e de pólipos, cruzando parentesco e idade do descobrimento da afecção.

Foram coletados os seguintes dados laboratoriais: Hemograma completo e coagulograma (tempo de ação da pró-trombina – TAP e tempo parcial de tromboplastina - PTT) para avaliar coagulação antes da colonoscopia, assim como contagem de células TCD4+ e quantificação de carga viral para HIV-1 por PCR (até 30 dias antes ou depois da colonoscopia). Foi considerada indetectável a carga viral para o HIV-1 no sangue periférico menor que 50 cópias/mm³.

Foram coletados os seguintes dados endoscópicos: Médico endoscopista que realizou o exame, horário de início do exame, tolerância do paciente ao preparo, qualidade do preparo, técnica do exame (duas ou quatro mãos), intubação do ceco e íleo terminal, presença de divertículos, tempo total do exame (gravado), tempo de retirada do aparelho, presença ou não de pólipos, descrevendo a quantidade encontrada, sua localização e a conduta terapêutica para cada um deles.

Foram coletados os seguintes dados histopatológicos: Presença ou não de adenoma, presença ou não de adenocarcinoma, classificação histopatológica de cada pólio encontrado em hiperplásico, adenoma serrátil, adenoma tubular com baixo grau de displasia, adenoma tubular com alto grau de displasia, adenoma túbulo-viloso com baixo grau de displasia, adenoma túbulo-viloso com alto grau de displasia, adenoma viloso com baixo grau de displasia, adenoma viloso com alto grau de displasia, adenocarcinoma, ou outros, e achados imunohistoquímicos para cada adenoma com os biomarcadores p53 e APC.

3.6. MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

3.6.1 Captação dos pacientes

Foi composta uma lista com nomes, endereços e números de telefones com pacientes ativos da coorte de HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos acompanhados no IPEC. A partir de agosto de 2012, um dos médicos do SEDIR, a secretária do Hospital-Dia ou uma das enfermeiras do IPEC entrou em contato com um dos pacientes por telefone, explicando sucintamente a razão do telefonema, a importância da pesquisa e agendava uma entrevista com o paciente para exposição detalhada do estudo e assinatura do termo de consentimento. A sequência das entrevistas tentou seguir a ordem dos telefonemas, respeitando a vontade do paciente e as circunstâncias de cada um quanto ao deslocamento até o local das entrevistas. Para evitar acréscimo de custo, preferiu-se agendar a entrevista em dias que o paciente estivesse no IPEC, seja para buscar algum medicamento, realizar algum exame ou ser consultado num dos ambulatórios.

3.6.2 Entrevista

Na entrevista, o paciente era convidado formalmente a participar da pesquisa, sendo-lhe entregue o termo de consentimento livre e informado para leitura (APÊNDICE 1), ou era lido para ele em caso de alguma dificuldade.

A entrevista era realizada por um dos médicos do Setor de Endoscopia Digestiva e Respiratória (SEDIR) do Centro Hospitalar do IPEC-Fiocruz ou por uma enfermeira devidamente treinada do próprio IPEC. Explicava-se ao voluntário todo o fluxograma do trabalho presente no termo de consentimento, descrevendo as duas coletas de sangue, o exame de colonoscopia, seus riscos e benefícios, a possibilidade de encontrar afecções do intestino e de tratá-las, assim como o destino de cada material biológico coletado e a conduta em cada caso.

O paciente preenchia um questionário (APÊNDICE 2), recebia os pedidos dos exames, o preparo com dieta e medicamentos laxativos para a colonoscopia, a cópia do termo, e o cartão de consultas com a coleta e o exame agendados. O questionário solicitava uma série de dados: sexo, cor, tabagismo, história familiar de câncer colorretal, história de cirurgias,

frequência evacuatória, sintomas não referidos espontaneamente, entre outros, e espaços para inserção de dados coletados após a colonoscopia.

Para a realização da colonoscopia era necessária a assinatura de outro termo de consentimento, modificado para os fins desta pesquisa (ANEXO 1), que discorre sobre os riscos da colonoscopia e suas principais complicações. A assinatura deste termo era imprescindível para submissão à pesquisa, visto que é parte do protocolo do Hospital-Dia e do SEDIR.

O preparo prescrito consistia em uma dieta sem resíduos dois dias antes do exame e a ingestão de 500 a 1000ml de Manitol a 20% no dia do exame, além de jejum de cerca de 4h antes do início da colonoscopia.

O hemograma completo e coagulograma solicitados deveriam ser coletados antes da colonoscopia. O exame era oferecido e agendado em um intervalo máximo de até 30 dias a partir da entrevista, mas podia ser reagendado para mais tarde se fosse conveniente para o paciente. O medicamento prescrito foi fornecido gratuitamente pela farmácia do mesmo Centro Hospitalar e era disponibilizada ao paciente a opção de tomar o medicamento dentro do Hospital-Dia, pela manhã, no dia do exame. Todas as colonoscopias foram marcadas no período vespertino, e sempre era solicitada a presença de um responsável adulto no Hospital-Dia como acompanhante para iniciar o exame.

3.6.3 Primeira e segunda coleta de sangue

Após assinatura do termo de consentimento para a participação no estudo, o paciente era submetido ao fluxograma da pesquisa conforme explicado no dia da entrevista, sendo orientado a comparecer antes do dia da colonoscopia ao laboratório do IPEC-Fiocruz, onde uma amostra de aproximadamente 30ml de seu sangue era coletada de uma veia periférica do seu braço para a realização de hemograma completo e coagulograma, a fim de afastar qualquer problema de coagulação que pudesse contraindicar a colonoscopia com biópsias ou polipectomia.

Preferencialmente no dia do exame, ou num período de 10 a 30 dias antes ou depois da colonoscopia, outra amostra de sangue de aproximadamente 45 ml foi coletada da mesma forma que a primeira. Essa amostra foi utilizada para obtenção da carga viral sérica do HIV e para contagem do CD4.

3.6.4 Colonoscopia

No dia marcado para a realização da colonoscopia, uma nova entrevista foi efetuada com cada paciente para explicar novamente o procedimento. O paciente relatava como foi a dieta e o preparo em casa, se houve ou não complicações ou quais foram as dificuldades encontradas. Em caso de preparo no próprio Hospital-Dia, a enfermeira responsável também participava do relato.

Os exames foram realizados em uma sala de endoscopia equipada com todos os acessórios normatizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para funcionar com segurança e eficácia. Havia sempre um(a) técnico(a) de enfermagem com o médico, que o auxiliava antes, durante e após o exame.

A técnica de enfermagem aferia os sinais vitais de todos os paciente, orientava a troca de roupa, acoplava os transdutores do monitor e o oxímetro de pulso, e puncionava uma veia periférica no seu membro superior para iniciar infusão de solução salina 0,9% ou soro glicosado 5%. Após colocar o paciente em decúbito lateral esquerdo era realizado o toque retal pelo médico a fim de verificar a presença de fezes na ampola retal e relaxar o esfíncter anal para a introdução do aparelho. Em seguida, iniciava-se a sedação venosa com solução de petidina (50mg/ml) e midazolam (5mg/ml), sendo controlada pelo médico sua dosagem e verificado seu efeito pelo monitor e/ou por exame clínico. Nos casos em que a sedação com essas drogas foi insuficiente, foi utilizado uma ampola de propofol (10mg/ml) com o auxílio de outro médico do setor.

Tais procedimentos são os mesmos adotados rotineiramente pelo SEDIR para todos os pacientes encaminhados para serem submetidos à colonoscopia.

O aparelho utilizado foi o videocolonoscópio Olympus – CF Q150L acoplado à processadora Olympus – CV - 180 e à fonte de luz xênon Olympus – CLV - 180.

Todos os exames foram realizados com a técnica padrão pelos médicos endoscopistas do SEDIR e foram considerados completos se a extremidade do tubo de inserção do aparelho alcançasse o ceco do paciente, sendo possível visualizar o orifício apendicular e a válvula ileocecal.

O exame da mucosa colônica foi efetuado mais cuidadosamente na retirada do aparelho, tentando seguir a padronização de qualidade que indica 6 (seis) minutos para sua retirada a fim de não perder pequenas lesões.

O cólon também foi avaliado quanto à presença de resíduos fecais ou alimentares, sendo considerado impróprio para o exame aquele cólon com resíduos sólidos ou com grande

quantidade de resíduos líquidos ou pastosos impossíveis de serem aspirados pelo aparelho durante o exame.

Quando encontrada(s) lesão(ões) da mucosa colônica, ileal ou retal, estas foram submetidas a biópsias realizadas com pinças de biópsias Olympus e/ou US Endoscopy. As lesões consideradas pequenas, ou seja, iguais ou menores que 5 mm, foram retiradas por polipectomia com a mesma pinça.

O material biológico colhido por biópsias da(s) lesão(ões) foi colocado e armazenado em frascos plásticos de 30 ml com cerca de 20 ml de Formol a 10%. Depois, foram encaminhados em até 24 horas ao Laboratório de Anatomia Patológica do IPEC-Fiocruz, onde foram analisados pelo médico patologista do setor.

As lesões mucosas maiores que 5 mm foram biopsiadas e de acordo com o resultado do exame histopatológico foram encaminhadas a serviços especializados. As neoplasias malignas encontradas seriam referenciadas ao Sistema de Regulação do SUS (SISREG), assim como aqueles achados passíveis de tratamento que não podem ser biopsiados ou extraídos, como lesões vasculares ou submucosas, e lesões de grande tamanho ou extensão.

Todos os exames foram registrados por um gravador de DVD-R 170 Samsung, e depois armazenados e identificados em DVD.

3.6.5 Análise histopatológica e imunohistoquímica

Todo material enviado ao Laboratório de Anatomia Patológica do IPEC-Fiocruz foi corado inicialmente pelo método da hematoxilina-eosina e, em seguida, analisado por um médico patologista.

Os resultados eram classificados conforme descritos por *Edge et al.*(2009), em seu manual para a AJCC. Todas as lesões adenomatosas foram revisadas posteriormente em 2014, assim como casos raros, como lesões mesenquimais, pelo médico patologista Professor César de Souza Bastos Junior, do Serviço de Patologia Geral da Uni-Rio, devidamente cegado para o resultado inicial.

Tais lesões foram submetidas à imunohistoquímica com os biomarcadores p53 e APC. Foi empregada a técnica padronizada pelo próprio fabricante por técnico em imunohistoquímica treinado do Laboratório do IPEC-Fiocruz. Cada adenoma encontrado foi submetido à técnica pelos dois biomarcadores em lâminas distintas, e sua leitura foi realizada posteriormente por mim e pelo médico patologista Professor César de Souza Bastos Junior, do Serviço de Patologia Geral da Uni-Rio.

A leitura das lâminas se baseou nos achados de dois trabalhos importantes realizados com esses dois biomarcadores. *Iwamoto et al.* (2000) descreveram a imunorreatividade da mucosa colônica pelo APC, enquanto *Jansson et al.* (2001) publicaram os achados do p53 em pacientes com câncer colorretal.

Com esses dados foi possível atribuímos uma classificação para o perfil imunohistoquímico das lesões biopsiadas. Classificamos os achados conforme a sua reatividade (positivo x negativo), sua localização (nuclear x citoplasmático), sua intensidade (fraco x forte) e sua distribuição (multifocal x difuso).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis de interesse. As variáveis quantitativas como idade, cd4, número de pólipos encontrados e tempo total do exame foram apresentadas pelas medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartilico). As variáveis categóricas como sexo, cor, IMC, tabagismo, frequência evacuatória, sintomas gerais, sintomas evacuatórios, presença de pólipos, presença de adenomas, uso de terapia antirretroviral, entre outras, foram apresentadas por suas frequências relativas, assim como as variáveis específicas dos achados da colonoscopia, do estudo histopatológico e da imunohistoquímica.

Para comparação das variáveis clínicas e demográficas em relação a presença de pólipos e de adenomas foram utilizados os testes qui-quadrado/exato de Fisher e Mann-Whitney, para variáveis categóricas e quantitativas, respectivamente. O uso de testes não paramétricos se fez necessário devido ao reduzido tamanho da amostra. O nível de significância considerados para todas as análises foi de 5%. O programa estatístico usado foi o R versão 3.1.0.

4. RESULTADOS

Entre agosto de 2012 e março de 2014 foram contatados por telefone e convidados a participar do estudo 120 pacientes portadores do HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos, dentro de uma coorte de aproximadamente 500 pacientes ativos com essa mesma faixa etária acompanhados no IPEC. Dentre os pacientes convidados e entrevistados, 42 indivíduos concordaram em assinar o termo de consentimento e se submeterem ao fluxograma da pesquisa.

Desse universo de 42 voluntários que seguiram completamente o fluxograma do estudo, haviam 24 do sexo masculino (57,1%) e 18 do feminino (42,9%), a média de idade entre eles era de 57 anos, variando entre 50 e 76 anos, e quanto a cor, dividiam-se em 11 pretos (26,2%), 8 brancos (19%) e 23 pardos (54,8%). Quarenta pacientes estavam em uso de terapia antirretroviral combinada (cART), 16 eram tabagistas, 16 faziam uso de anti-hipertensivos, 3 eram diabéticos, 6 faziam uso de anti-agregante plaquetário ou anticoagulante e 9 referiam história de câncer colorretal na família.

Apenas 32 (76,2%) desses pacientes tinham dados confiáveis de peso e altura no dia do exame, sendo distribuídos em três faixas de índice de massa corporal (IMC), menor que 19kg/m^2 , entre 19 e 25kg/m^2 , e maior que 25kg/m^2 , que nesse caso se dividiram em 1, 21 e 10 pacientes para cada grupo, respectivamente. Apenas para um indivíduo não obtivemos o resultado da contagem de células TCD4⁺ e da quantificação de carga viral para HIV-1 por PCR, sendo que para os 41 que temos os dados, 33 (80%) tem carga viral indetectável (ou menor que 50 cópias por ml), e CD4 com mediana de 611 células/ mm^3 , variando de 112 a 1687 e com intervalos interquartil de 361 e 750. Todos os dados clínicos e laboratoriais descritos acima estão demonstrados na tabela 1.

Os pacientes eram solicitados a preencher um questionário de sintomas (APÊNDICE 2), o qual contendo informações sobre frequência evacuatória, sintomas relacionados a evacuação e sintomas gerais, todos esses não referidos espontaneamente, a fim de caracterizar o perfil de cada um dos voluntários, e também de afastar possíveis sintomas de alerta (Ex.: sangramento ou emagrecimento importantes), o que os descaracterizaria como assintomáticos e os desqualificaria para a pesquisa. Considerando a frequência, 5 deles evacuavam mais de uma vez ao dia, 28 diariamente e 9 menos de uma vez ao dia. Pelo menos um sintoma

evacuatório 40 referiram, e apenas 15 queixaram-se de pelo menos três. Quanto aos sintomas gerais, como gases, azia, enjoo, foi relatado pelo menos um por 37 indivíduos, e três ou mais por 18.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

CARACTERÍSTICAS	N = 42
COR	
BRANCA	8 (19%)
PRETA	11 (26,2%)
PARDA	23 (54,8%)
SEXO	
MASCULINO	24 (57,1%)
FEMININO	18 (42,9%)
IDADE	50-76
MÉDIA (DP)	57(6,18)
CD4 (variação)	112–1687
MEDIANA (IQR)	611 (361-750)
CARGA VIRAL	
INDETECTÁVEL	33/41 (80%)
SINTOMAS GERAIS	
1 OU MAIS	37 (88,1%)
3 OU MAIS	18 (42,9%)
SINTOMAS EVACUATORIOS	
1 OU MAIS	40 (95,2%)
3 OU MAIS	15 (35,7%)
USO DE cART	40 (95,2%)
USO DE ANTI-HIPERTENSIVO	16 (38,1%)
USO DE ANTI-DIABÉTICO	3 (7,1%)
USO DE ANTI-AGREGANTE	6 (14,3%)
TABAGISMO	16 (38,1%)
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)	32/42
ABAIXO DE 19	1 (3,1%)
ENTRE 19 E 25	21 (65,6%)
ACIMA DE 25	10 (31,3%)
FREQUÊNCIA EVACUATÓRIA	
DUAS VEZES OU MAIS AO DIA	5 (11,9%)
UMA VEZ AO DIA	28 (66,7%)
MENOS DE UMA VEZ AO DIA	9 (21,4%)
HISTÓRIA FAMILIAR DE CCR	9 (21,4%)

As colonoscopias foram realizadas sempre com o mesmo preparo, a mesma técnica, o mesmo aparelho e pelo mesmo médico. Apenas em um caso foi necessário o auxílio de outro médico (exame a quatro mãos), e todos os exames foram gravados em DVD, com

horário de início e fim registrados, sempre à tarde, entre 12 e 17h. Do total de exames, apenas um não chegou ao fim, ou seja, em 41 colonoscopias (97,6%) houve intubação do ceco e íleo terminal, sendo consideradas completas. Em todas as colonoscopias foi realizada uma tentativa de retrovisão cecal após identificação do orifício apendicular, tendo bom êxito em 17 delas.

O preparo ficou bom ou ótimo em 39 voluntários, e moderado ou regular em 2; todos esses 41 tiveram seu exame completado, e o único em que não terminamos o exame, foi aquele que apresentou preparo considerado ruim ou péssimo. Todos os achados endoscópicos foram relatados, tais como divertículos, cicatrizes de cirurgias prévias (hemorroidectomias, apendicectomias, fistulectomias), úlceras, proctites, colites, etc., sendo biopsiados quando necessário. Nenhum desses achados obteve proporções relevantes (i.e., mais de 4 pacientes ou > 10%), exceto a doença diverticular dos cólons, que apareceu em 11 (26,2%) dos 42 exames. Todos os pacientes que usavam anti-agregante plaquetário ou anticoagulante foram orientados a parar a medicação uma semana antes da colonoscopia.

Um voluntário não pode deixar de tomar o anticoagulante por ordem médica, e foi submetido ao exame apenas para identificar lesões, sem biopsiá-las, mas não foi encontrado nenhuma lesão e seu exame resultou normal. O tempo total do exame variou entre 24 e 90 minutos, demonstrando média de 43 minutos. O tempo de retirada foi dividido em menor que 6 minutos, entre 6 e 8 minutos e mais de 8 minutos, e sua distribuição no universo da pesquisa ficou de 8, 27 e 7 pacientes para cada grupo, respectivamente, isto é, em 34 pacientes (81%) demorou-se mais de seis minutos em sua retirada, não sendo contado o tempo gasto na retirada dos pólipos encontrados. Este intervalo maior que seis minutos foi perseguido em todos os exames, para garantir uma maior qualidade da performance da colonoscopia, não sendo alcançado em 8 deles (19%).

Todos os pacientes se submeteram a mesma sedação inicial com petidina e midazolam, sem intercorrências nas 41 colonoscopias completadas. Cinco deles precisaram de aumento da sedação com propofol com auxílio de outro médico em sala. Não houve nenhuma complicação com o preparo ou sedação, nem mesmo relato de dor importante após o exame. Os dados colonoscópicos encontram-se descritos na tabela 2.

Foram encontradas lesões polipoides em 26 pacientes (61,9%), que foram biopsiadas e/ou retiradas por pinça endoscópica. Nenhuma lesão encontrada foi identificada como câncer, embora 17 indivíduos (40,5%) apresentassem adenomas, que estão entre as lesões precursoras do câncer colorretal. No total, foram evidenciadas 54 lesões polipoides nesses 26 pacientes, sendo 27 adenomas, 26 lesões hiperplásicas, e 1 ganglioneuroma. Como

dispúnhamos apenas de pinças endoscópicas, não foi possível remover todas essas lesões, pois havia 9 delas com tamanho maior ou igual a 6mm, e que necessitariam de alça de polipectomia para a sua exérese completa. As nove lesões foram biopsiadas, sendo 5 hiperplásicas e 4 adenomatosas. Os pacientes foram encaminhados ao sistema de regulação do SUS para a polipectomia em serviço especializado de endoscopia com equipamento adequado.

Tabela 2. Características colonoscópicas. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

CARACTERÍSTICAS	N = 42
PRESENÇA DE PÓLIPOS/PACIENTE	26 (61,9%)
TOTAL DE PÓLIPOS	54
PRESENÇA DE ADENOMAS/PACIENTE OU ADR*	17 (40,5%)
TOTAL DE ADENOMAS	27
ADENOCARCINOMA	0
POLIPECTOMIAS	45/54 (83,3%)
PREPARO BOM OU ÓTIMO	39 (92,8%)
TÉCNICA A DUAS MÃOS	41 (97,6%)
INTUBAÇÃO DO CECO	41 (97,6%)
INTUBAÇÃO DO ÍLEO	41 (97,6%)
COMPLICAÇÕES DO PROCEDIMENTO	
DOR APÓS O EXAME	0
SANGRAMENTO	0
PERFURAÇÃO	0
USO DE PROPOFOL	5 (11,9%)
GRAVAÇÃO DO EXAME	42 (100%)
RETROVISÃO CECAL	17 (40,5%)
PRESENÇA DE DIVERTÍCULOS	11 (26,2%)
LOCALIZAÇÃO DOS PÓLIPOS	54 (100%)
CECO	4 (7,4%)
CÓLON ASCENDENTE	4 (7,4%)
CÓLON TRANSVERSO	17 (31,5%)
CÓLON DESCENDENTE	4 (7,4%)
CÓLON SIGMÓIDE	16 (29,6%)
RETO	9 (16,7%)
TEMPO TOTAL DE EXAME (min)	24-90
MÉDIA (DP)	43,2 (13,7)
TEMPO DE RETIRADA	
MENOS DE 6 MINUTOS	8 (19%)

ENTRE 6 E 8 MINUTOS	27 (64,3%)
MAIS DE 8 MINUTOS	7 (16,7%)

* ADR: adenoma detection rate (taxa de detecção de adenomas)

Quanto a localização de cada pólip, dividimos os segmentos investigados pela colonoscopia em seis, sendo encontrados 4 pólipos no ceco, no cólons ascendente e descendente; 17 em transverso, 16 em sigmoide e 9 em reto.

4.1 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

4.1.1 Câncer colorretal

Não foi descrita nenhuma lesão maligna entre todas as afecções encontradas, biopsiadas e/ou removidas nas colonoscopias dos 42 pacientes do nosso estudo. Nesta coorte, portanto, a prevalência de câncer colorretal foi zero.

Quanto as chamadas lesões precursoras de CCR, como os adenomas, dos 54 pólipos biopsiados e/ou removidos, foram identificados 27 com características adenomatosas, sendo encaminhados para revisão por outro patologista e submetidos a imunohistoquímica com marcadores APC e p53.

4.1.2 Adenomas

Todos os adenomas foram observados por dois patologistas diferentes, em datas distintas, com as informações relatadas na colonoscopia e em lâminas coradas por hematoxilina e eosina. A primeira observação se dava no próprio IPEC pela equipe médica do laboratório de Anatomia Patológica, conforme a rotina do serviço. A segunda observação foi realizada em bloco, pelo médico patologista Professor da Uni-Rio César de Souza Bastos Junior, no Setor de Patologia Geral desta universidade, sem estar ciente do resultado da primeira.

Dentre os 27 cortes histológicos de pólipos adenomatosos que foram revistos, apenas 2 deles apresentaram resultados divergentes. A maior parte dos adenomas era tubular com baixo grau de displasia. Os diferentes tipos histológicos e seus respectivos resultados estão descritos na tabela 3.

Como foi identificado um ganglioneuroma em um dos pólipos removidos, e sendo este diagnóstico raro, de maneira geral, e inesperado, pela localização, decidimos colocar a

lâmina com este corte histológico dentro do material da revisão. O mesmo patologista “cegado” para o diagnóstico prévio, confirmou ganglioneuroma ou outro tumor benigno de origem mesenquimal, necessitando de confirmação por imunohistoquímica específica. A lâmina foi fotografada (figura 5).

Tabela 3. Características histopatológicas dos pólipos identificados nas colonoscopias. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

TIPO HISTOLÓGICO DOS PÓLIPOS	PRIMEIRA ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA (N = 54)	REVISÃO HISTOPATOLÓGICA (N = 28)
HIPERPLÁSICO	26 (48,1%)	1 (3,6%)
ADENOMA SERRILHADO	1 (1,9%)	0
ADENOMA TUBULAR COM BAIXO GRAU DE DISPLASIA	24 (44,4%)	25 (89,2%)
ADENOMA TUBULAR COM ALTO GRAU DE DISPLASIA	1 (1,9%)	0
ADENOMA TÚBULO-VILOSO COM BAIXO GRAU DE DISPLASIA	0	0
ADENOMA TÚBULO-VILOSO COM ALTO GRAU DE DISPLASIA	1 (1,9%)	1 (3,6%)
ADENOMA VILOSO COM BAIXO GRAU DE DISPLASIA	0	0
ADENOMA VILOSO COM ALTO GRAU DE DISPLASIA	0	0
GANGLIONEUROMA	1 (1,9%)	1 (3,6%)
ADENOCARCINOMA	0	0

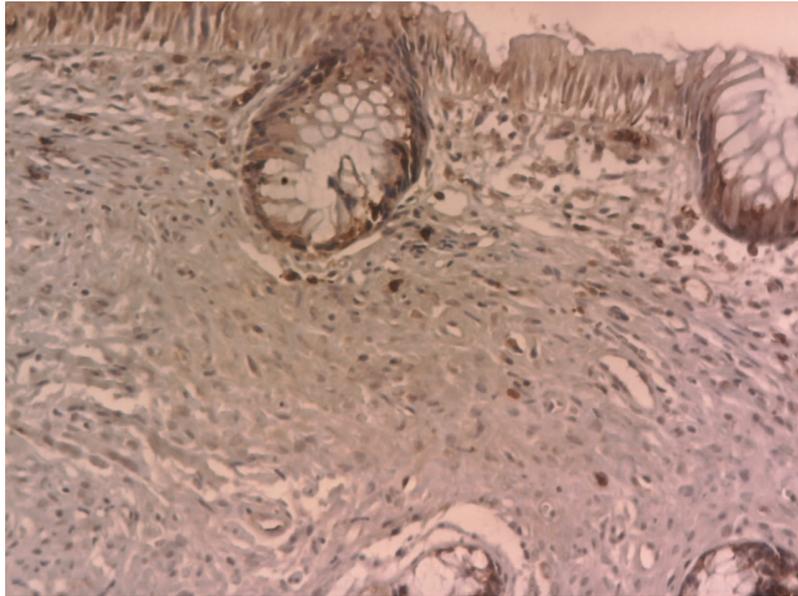


Figura 5: Ganglioneuroma. Aumento de 100X.

As duas discordâncias entre os patologistas se deram em lâminas que descreviam adenoma serrilhado e adenoma tubular com alto grau de displasia, sendo revistos como hiperplásico e tubular com baixo grau de displasia, respectivamente. Para o patologista que revisou as duas lâminas, a lesão hiperplásica apresentava quase nenhuma displasia, enquanto o adenoma tubular exibia moderada displasia, podendo inclusive ser classificada como de alto grau, conforme o critério de quem analisou. Estas lâminas foram fotografadas e descritas abaixo (figuras 6 e 7).

Em resumo, a revisão histopatológica apresentou resultados idênticos em 25 dos 27 cortes histológicos examinados, ou seja, uma concordância de cerca de 92,6%.

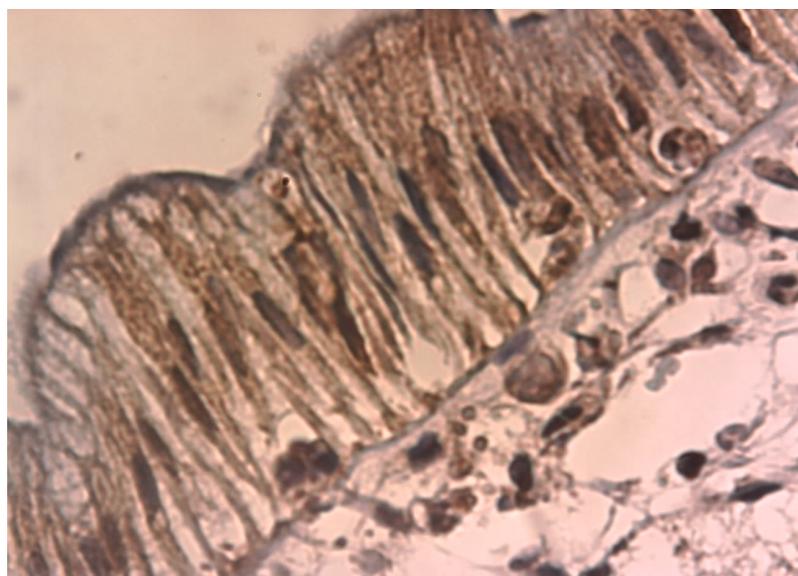


Figura 6. Lesão hiperplásica. Aumento de 400X. Imunorreatividade citoplasmática para APC.

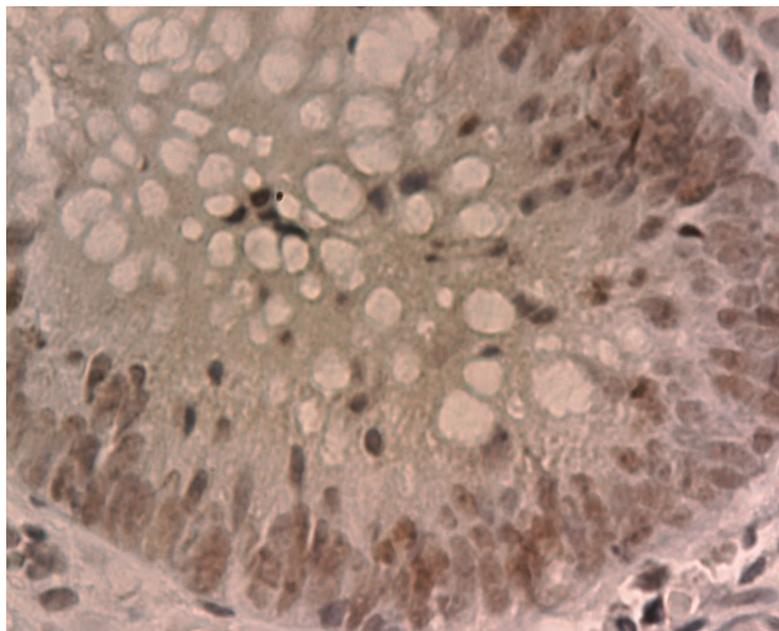


Figura 7. Adenoma tubular com baixo grau de displasia. Aumento de 400X. Imunorreatividade nuclear para p53.

4.1.2.1 Distribuição dos adenomas

Conforme descrito na Tabela 2, encontramos 54 lesões polipoides, sendo metade delas adenomas. Sua distribuição geral no cólon já foi descrita anteriormente. Na tabela 4 descrevemos a sua localização conforme o resultados do histopatológico.

Tabela 4. Distribuição dos pólipos identificados nas colonoscopias. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

PÓLIPOS	ADENOMA (N=27)	NÃO ADENOMA (N=27)	TOTAL (N=54)
LOCALIZAÇÃO			
CECO	2 (7,4%)	2 (7,4%)	4
CÓLON ASCENDENTE	3 (11,1%)	1 (3,7%)	4
CÓLON TRANSVERSO	11 (40,8%)	6 (22,2%)	17
CÓLON DESCENDENTE	2 (7,4%)	2 (7,4%)	4
CÓLON SIGMÓIDE	5 (18,5%)	11 (40,8%)	16
RETO	4 (14,8%)	5 (18,5%)	9

Analisando a tabela, percebe-se uma proporção maior de lesões adenomatosas em regiões mais proximais do cólons, como transversos, ascendente e ceco (16 ou 59,3%), ao

passo que as lesões não adenomatosas estão presentes mormente em regiões mais distais, como reto, sigmoide e descendente (18 ou 66,7%).

Os adenomas foram mais frequentemente encontrados em cólon transversal (11 ou 40,8%), enquanto as lesões não adenomatosas em cólon sigmoide, na mesma proporção e número.

4.1.3 Imunohistoquímica

Os 27 adenomas encontrados foram submetidos à imunohistoquímica com os biomarcadores p53 e APC, por técnica padronizada pelo próprio fabricante, cada qual em uma lâmina diferente. A imunorreação era verificada conforme a captação do marcador pelas células glandulares do pólipo biopsiado e/ou retirado. O APC era identificado no citoplasma enquanto o p53 no núcleo, sendo classificados posteriormente quanto sua intensidade (fraco x forte) e sua distribuição (multifocal x difuso).

Todos os adenomas reagiram ao marcador APC, sendo sempre localizados em citoplasma, de forte intensidade e difusamente distribuídos. Apenas 3 adenomas não apresentaram imunorreatividade ao p53. O padrão da positividade variou conforme a distribuição e a intensidade, sendo mais frequente o multifocal fraco, representando 58,3% do total. Estes dados podem ser considerados na tabela 5.

Tabela 5. Características imunohistoquímicas dos adenomas. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

IMUNOHISTOQUÍMICA DOS ADENOMAS (N=27)	p53	APC
REATIVO	24/27 (88,9%)	27/27 (100%)
PADRÃO DIFUSO FORTE	5/24 (20,8%)	27
PADRÃO DIFUSO FRACO	2/24 (8,4%)	0
PADRÃO MULTIFOCAL FORTE	3/24 (12,5%)	0
PADRÃO MULTIFOCAL FRACO	14/24 (58,3%)	0

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Quando comparados os pacientes cuja colonoscopia encontrou pólipos (26), e os que não tiveram lesões polipoides identificadas (16), observamos que a mediana de idade foi um pouco maior para o grupo dos pacientes com lesões polipoides, 57,5 anos (IQR=53,2-61), sendo de 52,5 anos (IQR=51-60,2) a do outro, não havendo diferença significativa ($p=0,26$). O primeiro grupo ainda exibe maior proporção do sexo masculino (65,4% x 43,8%), de carga viral indetectável (84,6% x 68,8%) e com maior mediana do valor do CD4 (664 x 431,5), sem revelar nenhum destes p valor menor de 0,05.

Variáveis como tabagismo, uso de anti-agregante plaquetário, IMC, frequência evacuatória e uso de cART apresentaram proporções muito semelhantes e nenhuma diferença digna de nota. As características clínicas, laboratoriais e endoscópicas estão demonstradas na tabela 6.

A única variável que demonstrou significância estatística ($p<0,05$) foi o tempo total de exame, que naturalmente foi maior nos indivíduos com afecções a serem identificadas, biopsiadas e tratadas, caso dos pólipos. Este grupo teve média de 42 minutos (38,5-52,2) contra 34 minutos (28,8-40,5) do grupo dos pacientes sem pólipos.

Tabela 6. Características clínicas, laboratoriais e endoscópicas de acordo com a presença de pólipos na colonoscopia. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

VARIÁVEIS	COM PÓLIPOS 26	SEM PÓLIPOS 16	p VALOR
COR			
BRANCA	5 (19,2%)	3 (18,8%)	0,25
PRETA	9 (34,6%)	2 (12,5)	
PARDA	12 (46,2%)	11 (68,8%)	
SEXO			
MASCULINO	17 (65,4%)	7 (43,8%)	0,292
FEMININO	9 (34,6%)	9 (56,2%)	
IDADE – MEDIANA (IQR)	57,5 (53,2-61)	52,5 (51-60,8)	0,264
CD4 – MEDIANA (IQR)	664 (424-776)	431,5 (217-678)	0,053
CARGA VIRAL			
INDETECTÁVEIS (<50)	22 (84,6%)	11 (68,8%)	0,265
DETECTÁVEIS	4 (15,4%)	5 (31,2%)	
SINTOMAS GERAIS			
1 OU MAIS	21 (80,8%)	16 (100%)	0,138
NENHUM	5 (19,2%)	0 (0)	
3 OU MAIS	11 (42,3%)	7 (43,8%)	1
MENOS DE 3	15 (57,7%)	9 (56,2%)	
SINTOMAS EVACUATORIOS			
1 OU MAIS	25 (96,2%)	15 (93,8%)	1
NENHUM	1 (3,8%)	1 (6,2%)	
3 OU MAIS	8 (30,8%)	7 (43,8%)	0,602

MENOS DE 3	18 (69,2%)	9 (56,2%)	
USO DE cART			
SIM	24 (92,3%)	16 (100%)	0,517
NÃO	2 (7,7%)	0 (0)	
HISTÓRIA FAMILIAR DE CCR			
SIM	3 (11,5%)	6 (37,5%)	0,063
NÃO	23 (88,5%)	10 (62,5%)	
USO DE ANTIHIPERTENSIVO			
SIM	9 (34,6%)	7 (43,8%)	0,791
NÃO	17 (65,4%)	9 (56,2%)	
USO DE ANTI-DIABÉTICO			
SIM	3 (11,5%)	0 (0)	0,275
NÃO	23 (88,5%)	16 (100%)	
USO DE ANTI-AGREGANTE			
SIM	4 (15,4%)	2 (12,5%)	1
NÃO	22 (84,6%)	14 (87,5%)	
TABAGISMO			
FUMAM	10 (38,5%)	6 (37,5%)	1
NÃO FUMAM	16 (61,5%)	10 (62,5%)	
IMC			
ATÉ 25	13 (65%)	9(75%)	0,703
ACIMA DE 25	7 (35%)	3 (25%)	
FREQUÊNCIA EVACUATÓRIA			
UMA OU MAIS VEZES AO DIA	21 (80,8%)	12 (75%)	0,711
MENOS DE UMA VEZ AO DIA	5 (19,2%)	4 (25%)	
TEMPO TOTAL – MEDIANA (IQR)	42 (38,5-52,2)	34 (28,8-40,5)	0,006

Posteriormente, dividimos desta vez o grupo dos 26 indivíduos cuja colonoscopia encontrou lesões polipoides, entre aqueles com pólipos adenomatosos e aqueles com pólipos não adenomatosos. A mediana de idade foi ligeiramente maior para o grupo dos pacientes com adenomas, 57 (IQR=53-62), sendo de 58 anos (IQR=55-59) para o grupo dos não adenomas, não havendo diferença significativa ($p=1$). O primeiro grupo ainda exibe maior proporção do sexo masculino (76,5% x 44,4%), de carga viral indetectável (94,1% x 66,7%) e com maior mediana do valor do CD4 (695 x 481), demonstrando p valor sempre maior de 0,05. Nessa divisão o tempo total de exame foi semelhante entre os grupos, apresentando mediana de 42 minutos (IQR=42-50) nas colonoscopias com adenomas e 37 (IQR=35-57) nas com pólipos não adenomatosos, perfazendo um p valor de 0,34.

Variáveis como tabagismo, uso de anti-agregante plaquetário, IMC, frequência evacuatória e uso de cART, como na primeira comparação entre subgrupos, apresentaram proporções muito semelhantes e nenhuma diferença digna de nota. As características clínicas, laboratoriais e endoscópicas estão demonstradas na tabela 7.

Como o valor do CD4 foi bem divergente entre os pacientes com pólipos (26) e os demais (16), sendo encontrado p valor próximo ao de relevância estatística ($p=0,053$), enquanto não foi verificada a mesma diferença entre os portadores de pólipos quando

divididos entre adenomas e não adenomas ($p=0,44$), resolvemos calcular seus valores dividindo os pacientes entre portadores de adenomas (17) e o restante (25), encontrando mediana de 695 (IQR=584,5-767) no primeiro grupo, e de 481 (IQR=361-708) no segundo, com p valor de 0,059, resultado muito semelhante à primeira situação testada.

Tabela 7. Características clínicas, laboratoriais e endoscópicas dos 26 pacientes com pólipos colônicos. Rastreamento por colonoscopia do câncer colorretal e suas lesões precursoras em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no IPEC-Fiocruz, 2012-2014.

TOTAL DE PACIENTES COM PÓLIPOS	ADENOMAS	NÃO ADENOMAS	P VALOR
	17	9	
COR			
BRANCA	3 (17,6%)	2 (22,2%)	0,569
PRETA	5 (29,4%)	4 (44,4%)	
PARDA	9 (52,9%)	3 (33,3%)	
SEXO			
MASCULINO	13 (76,5%)	4 (44,4%)	
FEMININO	4 (23,5%)	5 (55,6%)	
IDADE – MEDIANA (IQR)	57 (53-62)	58 (55-59)	1
CD4 – MEDIANA (IQR)	695 (584,5-767)	481 (405-882)	0,44
CARGA VIRAL			
INDETECTÁVEIS (<50)	16 (94,1%)	6 (66,7%)	0,104
DETECTÁVEIS	1 (5,9%)	3 (33,3%)	
SINTOMAS GERAIS			
1 OU MAIS	13 (76,5%)	8 (88,9%)	0,628
NENHUM	4 (23,5%)	1 (11,1%)	
3 OU MAIS	7 (41,2%)	4 (44,4%)	1
MENOS DE 3	10 (58,8%)	5 (55,6%)	
SINTOMAS EVACUATORIOS			
1 OU MAIS	16 (94,1%)	9 (100%)	1
NENHUM	1 (5,9%)	0 (0)	
3 OU MAIS	4 (23,5%)	4 (44,4%)	0,382
MENOS DE 3	13 (76,5%)	5 (55,5%)	
HISTÓRIA FAMILIAR DE CCR			
SIM	3 (17,6%)	0 (0)	0,529
NÃO	14 (82,4%)	9 (100%)	
USO DE cART			
SIM	17 (100%)	7 (77,8%)	0,111
NÃO	0 (0)	2 (22,2%)	
USO DE ANTI-HIPERTENSIVO			
SIM	4 (23,5%)	5 (55,6%)	0,194
NÃO	13 (76,5%)	4 (44,4%)	
USO DE ANTI-DIABÉTICO			
SIM	3 (17,6%)	0 (0)	0,529
NÃO	14 (82,4%)	9 (100%)	
USO DE ANTI-AGREGANTE			
SIM	3 (17,6%)	1 (11,1%)	1
NÃO	14 (82,4%)	8 (88,9%)	
TABAGISMO			
FUMAM	7 (41,2%)	3 (33,3%)	1
NÃO FUMAM	10 (58,8%)	6 (66,7%)	
IMC			
ATÉ 25	13 (76,5%)	6 (66,7%)	0,661
ACIMA DE 25	4 (23,5%)	3 (33,3%)	

FREQUÊNCIA EVACUATÓRIA			
UMA OU MAIS VEZES AO DIA	15 (88,2%)	6 (66,7%)	0,302
MENOS DE UMA VEZ AO DIA	2 (11,8%)	3 (33,3%)	
TEMPO TOTAL – MEDIANA (IQR)	42 (42-50)	37 (35-57)	0,34

5. DISCUSSÃO

Entre agosto de 2012 e março de 2014, 42 voluntários foram submetidos à colonoscopia dentre uma coorte de pacientes portadores do HIV/AIDS com idade igual ou superior a 50 anos acompanhados no IPEC-Fiocruz. Nosso objetivo foi descrever a prevalência de câncer colorretal e a presença de suas lesões precursoras (adenomas) nesses indivíduos, correlacionando nossos achados com os resultados de outros trabalhos semelhantes com a população infectada pelo HIV. Dados clínicos, laboratoriais, colonoscópicos e histopatológicos foram descritos afim de caracterizar a coorte estudada e compará-la com a literatura.

5.1 PREVALÊNCIA DE CCR NO INDIVÍDUO PORTADOR DO HIV/AIDS

Desde do surgimento da cART com a cronificação da infecção pelo HIV e envelhecimento dos indivíduos soropositivos, surgiram alguns relatos de aparecimento do CCR nesta população (Klugman *et al.*, 1994; Cooksley *et al.*, 1999). A partir do início deste século, alguns autores (Bini *et al.*, 2002; Burgi *et al.*, 2005) perceberam que poderia haver uma relação entre o HIV e o CCR, averiguando suas suspeitas por revisão de prontuários (Reinhold *et al.*, 2005) e rastreando o CCR por retossigmoidoscopia seguida de colonoscopia, se necessário (Bini *et al.*, 2006). Wasserberg *et al.* (2007) assim como Bini *et al.* (2006) evidenciaram uma incidência elevada de CCR e lesões precursoras nos pacientes infectados pelo HIV, sugerindo juntamente com outros (Berretta *et al.*, 2006; Ford *et al.*, 2008), o rastreamento do CCR por colonoscopia para essas pessoas e a realização de novos trabalhos para verificar esta possível relação.

Mais recentemente, o mesmo grupo da cidade de Nova Iorque (Bini *et al.*, 2009) publicou um estudo caso-controle para rastrear o CCR: os portadores do HIV/AIDS apresentaram maior prevalência de pólipos e CCR que o grupo controle, maior precocidade e lesões precursoras em estágios mais avançados para malignidade. Foram encontrados 5 adenocarcinomas entre 136 pacientes (3,7%) com HIV/AIDS contra 6 casos em 272 indivíduos do grupo controle (2,2%). Com esses dados, parecia que o HIV desempenhava um fator de risco no desenvolvimento do CCR.

No mesmo ano, em Albany, também no estado de Nova Iorque, Friedman *et al.* (2009) afirmaram que a relação entre o CCR e o HIV era até aquele momento inconclusiva, necessitando de outros estudos para valorizar ou não a infecção como fator de risco. Neste trabalho, não foi identificado nenhum CCR entre 97 pacientes submetidos à colonoscopia para rastreamento.

Em 2010, ainda em Nova Iorque, Kothari *et al.* apresentaram um estudo com prevalências do CCR e de suas lesões precursoras similares entre portadores do HIV e controles. As colonoscopias diagnosticaram apenas uma lesão como sendo CCR (0,8%) no grupo com 130 soropositivos, e cinco (0,6%) no grupo controle, composto por 779 pessoas.

Em 2012, também em Nova Iorque, Gutkin *et al.* não descreveram nenhum paciente com adenocarcinoma, numa coorte de 50 portadores do HIV/AIDS submetida à colonoscopias para rastreamento do CCR. Na Alemanha, Kasapovic *et al.* (2014) evidenciaram dois casos de CCR em 96 pacientes que se submeteram à colonoscopia. E no Japão, Hamada *et al.*¹⁰¹ (2014) não descreveu nenhuma neoplasia maligna de cólon em 177 soropositivos, enquanto identificou cinco no grupo controle, composto por 177 indivíduos.

Com intuito de verificar a prevalência do CCR em nossa população, este trabalho seguiu metodologia semelhante aos estudos mais recentes descritos acima, utilizando a colonoscopia e selecionando pacientes acima de 50 anos assintomáticos, não evidenciando qualquer lesão compatível com câncer colorretal entre os 42 voluntários, o que se assemelha com alguns dados relatados. Considerando o tamanho pequeno da amostra e a falta de um grupo controle, não podemos afirmar que o HIV não representa um fator de risco para o surgimento do CCR.

5.2 PREVALÊNCIA DE LESÕES PRECURSORAS DE CCR (ADENOMAS) NO INDIVÍDUO PORTADOR DO HIV/AIDS

O outro desfecho de nossa pesquisa era a prevalência de adenomas nas colonoscopias dos 42 voluntários. Cada lesão suspeita encontrada foi identificada inicialmente como pólipos pelo exame, e após colhida amostra por pinça, submetida a exame histopatológico para classificação em adenoma ou não adenoma. Foram encontradas 54 lesões polipoides em 26 pacientes, o que significa dizer que a prevalência de pólipos (ou a taxa de detecção de pólipos - PDR) foi de 61,9% no total de 42 indivíduos. Destes 54 pólipos, 27 foram diagnosticados como adenomas, ou seja, lesões precursoras do CCR. Essas foram demonstradas em 17 pacientes dos 42 da nossa amostra, perfazendo uma taxa de detecção de adenomas (ADR) de

40,5%. Tais dados comparados com a literatura indicam fortemente a necessidade de rastreamento do CCR na população infectada com HIV, seja comparando com estudos em grupos de soropositivos, ou com estudos aplicados à população geral.

Vejam os estudos em pacientes portadores do HIV/AIDS. Em 2009, Bini *et al.* demonstraram altíssima prevalência de adenomas, com ADR de 62,5% em 136 soropositivos, e de 41,2% no grupo com 272 controles soronegativos, já outros autores obtiveram prevalências menores. Friedman *et al.* (2009) publicaram um trabalho com ADR de 26% em 97 indivíduos infectados, não havia controles. Em 2010, Kothari *et al.* obtiveram uma ADR de 23,1% em 130 soropositivos, e de 24,6% em 779 controles soronegativos. Dois anos depois, outro trabalho americano com 50 pacientes portadores do HIV/AIDS (Gutkin *et al.*, 2012) encontrou adenomas em 17 deles, ou seja, uma ADR de 34%. Na Alemanha, Kasapovic *et al.* (2014) publicaram achados anormais de 96 colonoscopias em soropositivos acompanhados na Universidade de Bonn, com uma ADR de 26,1% e uma PDR de 41,7%. No Japão, num estudo com 177 indivíduos com HIV/AIDS e 177 controles (Hamada *et al.*, 2014), a ADR descrita foi de 16,4% e 22,6%, respectivamente.

Considerando a população geral, a taxa de detecção de adenoma esperada nos Estados Unidos em colonoscopias que contemplem todos os indicadores de qualidade requeridos é de pelo menos 25% para homens e 15% para mulheres (Young e Womeldorph, 2013), sendo esses pacientes assintomáticos e com mais de 50 anos. Nosso trabalho encontrou uma ADR de 54,1% para o sexo masculino e de 22,2% para o feminino. Em trabalho realizado no Rio de Janeiro, Elia *et al.* (2012) obtiveram uma ADR de 17% e uma PDR de 29%, num total de 375 pacientes, com idade média de 56,7 e maioria de mulheres (68%). Neste ano, o New England Journal of Medicine publicou estudo com mais de 314000 colonoscopias realizadas por 136 diferentes gastroenterologistas que demonstraram um ADR variando entre 7,4% e 52,5% (Corley *et al.*, 2014). Este trabalho relacionou a presença do adenoma na colonoscopia com o surgimento do CCR e a mortalidade, concluindo que a ADR foi inversamente proporcional ao risco do desenvolvimento do CCR entre uma colonoscopia e outra, de aparecimento do CCR em estágios avançados e de mortalidade pelo tumor, neste mesmo intervalo.

5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E COLONOSCÓPICAS DOS PORTADORES DO HIV/AIDS COM LESÕES PRECURSORAS DE CCR

No presente trabalho, os pacientes foram divididos em dois subgrupos de acordo com a presença de pólipos e de adenomas (tabelas 6 e 7) a fim de procurar por variáveis que apontassem uma tendência em relação ao surgimento desses achados. Outros estudos descritivos (Friedman *et al.*, 2009; Gutkin *et al.*, 2012 e Kasapovic *et al.*, 2014) de achados colonoscópicos na população infectada procuraram também traçar um perfil da mesma.

Em 2009, Bini *et al.* haviam descrito que as lesões precursoras nos soropositivos eram mais precoces, mais numerosas e mais avançadas, isto é, classificadas com tipos histopatológicos mais próximos do CCR. Por esta razão, foi aventada a hipótese de que o imunocomprometimento pelo HIV pudesse desempenhar um papel no aumento da prevalência das lesões precursoras de CCR (Reinhold *et al.*, 2005) e de outros cânceres (Crum-Cianflone *et al.*, 2009).

Interessante notar que a dosagem de CD4 foi coletada em todos essas pesquisas, destacando-se por apresentar taxas médias altas nos pacientes com pólipos e adenomas, desconsiderando a amostragem pequena. Em Albany, NY, a média de CD4 geral dos pacientes foi de 506, e a mediana de 456, entre 97 pacientes (Friedman *et al.*, 2009). Estudo alemão evidenciou mediana de CD4 de 592 para aqueles soropositivos com algum adenoma, e de 485 para aqueles sem adenoma, obtendo um p valor de 0,329 (Kasapovic *et al.*, 2014). Em 2012, Gutkin *et al.* surpreenderam-se com a presença de mais adenomas naqueles pacientes com CD4 maior que 500. Eles descreveram que 3 dos 20 pacientes (15%) com CD4 menor que 500 tiveram adenomas, enquanto que 14 dos 30 pacientes (47%) com CD4 maior que 500 o tiveram, encontrando um p valor significativo de 0,03. Nosso trabalho também apresentou medianas altas de CD4 para os que tinham algum pólipo, sendo a mediana destes de 664, e os dos soropositivos sem pólipos de 431,5, perfazendo um p valor de 0,053. Nos pacientes com adenomas a mediana ficou em 695, e de 481 para os demais, sendo encontrado um p valor de 0,059. Uma possível explicação para essa dificuldade de correlacionar o imunocomprometimento com os adenomas/pólipos seria a presença de sintomas clínicos, o que descaracterizaria esses pacientes como assintomáticos, sendo excluídos da pesquisa. Os três trabalhos citados e o nosso descrevem achados de pacientes assintomáticos, ainda que consideremos a amostra reduzida para essa extrapolação.

Dentre todos essas pesquisas, apenas a nossa subdivide os pacientes em que foram encontrados pólipos, em portadores ou não de adenomas (tabela 7). Nessa situação, não

percebemos grande diferença entre os subgrupos conforme o valor do CD4 (p valor=0,44), talvez indicando que a imunocompetência dos pacientes predisponha-os igualmente a qualquer formação polipoide, independentemente de seu tipo histológico. Contudo, admitimos que nossas limitações de amostra não permitem generalizações e que outros trabalhos devem ser realizados para elucidar esse achado.

Outro dado estudado nos trabalhos anteriores é o uso de alguma medicação que pudesse influenciar o surgimento do CCR. Já era conhecida a influência do AAS na possível prevenção do CCR (Din *et al.*, 2010 e Chan *et al.*, 2004). Sendo uma medicação barata, ubíqua e muito usada por pacientes mais velhos (Jacobs *et al.*, 2012), seria importante verificar sua relação nos pacientes com HIV/AIDS submetidos à colonoscopia. Em Nova Iorque, na universidade de Columbia, um estudo demonstrou proteção por parte do AAS para os portadores de HIV, sendo que 29% deles não apresentaram adenomas ou CCR, e apenas 4% teve alguma dessas afecções, observando um p valor de 0,014 (Kothari *et al.*, 2010). Esses achados não foram encontrados nem por Bini *et al.* (2009), nem por Hamada *et al.* (2014), que ainda compararam os soropositivos com controles soronegativos, assim como Kothari *et al.* (2010).

Nosso trabalho não teve controles, mas dividiu a coorte em subgrupos segundo a presença de pólipos e de adenomas. Nenhuma relação significativa foi encontrada em nenhum dos subgrupos quando analisada essa variável. Notemos que apenas 6 pacientes de 42 (14,3%) usavam AAS.

Considerando outras variáveis, ainda que pese em alguns estudos como o nosso, o tamanho da amostra, nota-se certa consonância entre nossos achados e os demais trabalhos analisados. Kothari *et al.* (2010) não encontrou diferenças estatisticamente relevantes entre os soropositivos com ou sem adenomas segundo variáveis como a idade média em que foram submetidos à colonoscopia, sexo, IMC, tabagismo, proporção de carga viral indetectável e uso de cART. No presente trabalho também não verificamos diferenças relativas a essas variáveis. Esses dados são parecidos com aqueles obtidos por Kasapovic *et al.* (2014) e por Bini *et al.* (2009). Este último encontrou diferença significativa para aqueles em uso da cART (p valor = 0,03) e com historia familiar de CCR (p valor = 0,02), sendo fatores de risco para lesões a presença de algum parente com passado de CCR e a ausência de tratamento do HIV com a cART.

Nossa pesquisa apresentou p valor muito próximo da significância estatística (0,063) quando comparamos a história familiar de CCR dos soropositivos portadores de pólipos com aqueles sem pólipos, porém nenhuma diferença relevante quando avaliamos a mesma variável

e a presença ou não de adenoma (p valor = 0,71), ou quando a avaliamos entre os portadores de pólipos adenomatosos e não adenomatosos (p valor = 0,529). A primeira situação só pode ser explicada pelo reduzido tamanho amostral, posto que inesperada a frequência menor de história familiar naqueles pacientes com pólipos, embora seja necessário lembrar que nem todo pólipo é precursor de CCR (Stryker *et al.*, 1987).

O único trabalho que comparou sintomas foi o de Hamada *et al.* (2014), considerando sobretudo sintomas do trato gastrointestinal baixo, que dividimos em sintomas evacuatórios e gerais no presente estudo. Tal como ele, não encontramos qualquer significância estatística na análise desses dados entre os pacientes soropositivos.

Quanto às patologias intestinais esperadas para os pacientes com mais de 50 anos, apenas Kasapovic *et al.* (2014) descreveram dados comparáveis. Das afecções colônicas não polipoides, as mais comuns são os divertículos, sendo identificados por eles em 12 (12,5%) das 96 colonoscopias realizadas, enquanto nosso trabalho o fez em 11 (26,2%) dos 42 exames. Esse dado aponta para certas semelhanças entre os portadores de HIV e a população geral, cuja prevalência estimada dessa doença por volta dos 60 anos é de 30% (Young-Fadok *et al.*, 2000).

Quanto a idade e a distribuição entre sexos, nosso estudo apresentou como os demais, preponderância do sexo masculino (57,1%), e idade média dentro da sexta década, no caso, de 57 anos.

Alguns desses trabalhos especificaram a prevalência de adenomas avançados nos soropositivos, definindo como sendo aquelas lesões adenomatosas com uma de quatro características: maiores que 9mm, de tipo histológico viloso, com displasia de alto grau, ou com CCR (Cairns *et al.*, 2011). Bini *et al.* (2009) demonstraram prevalência de 21% de adenomas avançados dentre os 136 indivíduos com HIV de sua pesquisa, lembrando que eles encontraram adenomas em mais de 60% dos seus pacientes. Friedman *et al.* (2009) evidenciaram 5 lesões avançadas (5,2%) em 97 pacientes, dados mais consonantes ao esperado de cerca de 3-10% no indivíduo infectado (Yeguez *et al.*, 2003).

Em nosso trabalho foram achados 3 adenomas avançados (7,1%) em 42 colonoscopias, considerando a revisão do estudo histopatológico. Strul *et al.* (2006), em estudo multicêntrico, havia encontrado 6,3% de lesões avançadas na população geral com idade entre 50-75 anos. Estes dados não abonam a tese de que o portador do HIV/AIDS apresenta lesões mais avançadas quando identificados pólipos colônicos.

Tanto Kothari *et al.* (2010) como Bini *et al.* (2009) encontraram altas ADRs em porções proximais do intestino grosso, isto é, localizadas em ceco, cólons ascendente ou

transverso. O primeiro reportou que 35% dos soropositivos e 47% dos soronegativos tinham apenas adenomas proximais, impossíveis de serem alcançadas por retossigmoidoscopia. O segundo revelou uma ADR proximal de 37,5% para infectados e 24,3% para não infectados.

Nosso trabalho evidenciou 16 dos adenomas em regiões proximais dos cólons, perfazendo 59,3% destas lesões. Considerando todas as colonoscopias, nossa ADR proximal é de 21,4%, ou seja, encontramos pelo menos um adenoma em cólon proximal em 9 dos 42 pacientes. A proporção de lesões avançadas nessa localização é relatada por Bini *et al.* (2009) como de 88,9%, enquanto a nossa é de 100% (3 em 3). Todos esses relatos apontam para a necessidade de alcançar regiões proximais colônicas em exames de rastreamento do CCR, demonstrando uma clara vantagem da colonoscopia em relação à retossigmoidoscopia.

5.4 PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO DAS LESÕES PRECURSORAS DE CCR

O modelo clássico sequencial “adenoma-carcinoma” inicia-se com a mutação inicial do gene APC (*adenomatous polyposis coli*), seguida de uma sequência de outras mutações até a inativação do gene p53, com posterior progressão para carcinoma (Kumar *et al.*, 2010 e Goss *et al.*, 2000). O gene APC é um supressor de tumor, e sua alteração é uma das anormalidades mais precoces na carcinogênese colorretal, estando presente em até 80% dos adenomas, podendo ser encontrada mesmo em adenomas pequenos e de baixo grau histológico (Kinzler *et al.*, 1996). Os achados anormais no gene supressor p53 não são frequentes em adenomas e estão associados à fase final da progressão adenoma-carcinoma, sendo encontrados em 75% dos CCR (Srivastava *et al.*, 2001).

Os 27 adenomas encontrados em nossa pesquisa foram submetidos à imunohistoquímica com os biomarcadores p53 e APC. A imunorreação foi verificada conforme a captação do marcador pelas células glandulares do pólipó biopsiado e/ou retirado. O APC era identificado no citoplasma enquanto o p53 no núcleo, sendo classificados posteriormente quanto sua intensidade (fraco x forte) e sua distribuição (multifocal x difuso).

Um trabalho para verificar a expressão da beta-catenina nas células colônicas imunorreativas ao APC (Iwamoto *et al.*, 2000) demonstrou a positividade citoplasmática desse marcador, com máxima reatividade na célula caliciforme. Notaram também a ausência de reação para 83% das células de CCR. Nosso estudo demonstrou reação citoplasmática do APC, sempre forte e difusa, para todos os adenomas.

Em estudo com células de CCR, Jansson *et al.* (2001) supuseram que à medida que houvesse acumulação do p53 no citoplasma mais mutações encontrariam no seu DNA,

suspeitando de uma sequência núcleo-citoplasma na imunorreação ao p53. Concluíram entretanto que a acumulação citoplasmática do p53 não difere daqueles CCR com apenas expressão nuclear. Nossa pesquisa não evidenciou qualquer manifestação citoplasmática do p53, mesmo nas lesões mais avançadas. Foi possível ainda classificar o padrão da positividade conforme a distribuição e a intensidade, sendo mais frequente o multifocal fraco, representando 58,3% do total. Os resultados sugerem lesões precursoras em estágio inicial, embora nos faltem outros marcadores para assegurá-los.

Atualmente a imunohistoquímica oferece uma nova fronteira para o estudo da carcinogênese colorretal, podendo significar um avanço no tratamento e no prognóstico desses tumores (Kumar *et al.*, 2010). Nossa pesquisa foi uma das pioneiras na utilização de biomarcadores no estudo biológico de lesões adenomatosas colônicas dos pacientes soropositivos. Outros estudos precisam ser realizados, contemplando não só a via clássica (APC/beta-catenina) como a via da instabilidade microssatélite, cujos marcadores não testamos.

5.5 INDICADORES DE QUALIDADE PARA AS COLONOSCOPIAS

Dentre os trabalhos que estudaram a prevalência do CCR na população infectada pelo HIV, o nosso foi o único que se preocupou em balizar seus resultados por todos os indicadores de qualidade para as colonoscopias. Talvez por disporem de pouco espaço para descreverem todos os dados em seus artigos, os autores preferiram reportar apenas os dois principais indicadores (Kaminski *et al.*, 2010): a ADR e a taxa de intubação do ceco (Bini *et al.*, 2009; Kothari *et al.*, 2010; Kasapovic *et al.*, 2014; e Hamada *et al.*, 2014).

Os outros indicadores são a descrição do preparo colônico, o tempo de retirada do aparelho, a documentação do exame por foto ou gravação, a presença ou não de complicações do exame e/ou da sedação utilizada no exame, e por último, a tentativa e/ou a ressecção efetiva da lesão encontrada (Rex *et al.*, 2002). Cada um desses critérios possuem metas a serem atingidas.

Nosso trabalho procurou reportar cada um desses indicadores a fim de demonstrar as qualidades e limitações de nosso serviço. Conforme já descrito, nossa ADR foi de 22,2% entre as mulheres e 54,1% entre os homens, acima da ADR entre pacientes de primeira vez, em que se deve encontrar taxas maiores que 25% para homens e que 15% para mulheres com mais de 50 anos. A nossa taxa de intubação do ceco e íleo foi de 97,6%, ultrapassando as metas de 90%, e de 95% para as colonoscopias de rastreamento de CCR. Importante frisar

que os autores recomendam desconsiderar casos de preparos ruins em que se interrompe o exame, caso da única colonoscopia que não alcançamos o ceco (Rex *et al.*, 2002). Assim sendo, teríamos uma taxa de 100% para as colonoscopias com preparos bons ou moderados.

O preparo de cólon tem de ser relatado em todos os exames, conforme o fizemos, e estar bom ou ótimo em 100% dos casos para caracterizar uma colonoscopia para rastreamento de boa qualidade (Kaminski *et al.*, 2010). Também pede-se documentar o exame, especialmente a intubação cecal por fotografia ou filme, por isso, nossos exames foram todos gravados em DVD. Deve-se buscar retirar o aparelho em um tempo médio entre 6 e 10 minutos, o que conseguimos em 81% das colonoscopias. Não houve qualquer relato de complicação, seja pelas medicações anestésicas ou inerentes ao próprio procedimento. Ressecamos 45 de 54 lesões polipoides, cerca de 83,3% do total. Como nenhuma dessas lesões tinha mais de 20 mm de diâmetro, ficamos aquém do resultado desejável de 95%, assim como para o tempo de retirada, que seria de pelo menos 6 minutos em 100% dos exames (Rex *et al.*, 2002 e Lieberman *et al.*, 2009).

Estes últimos dois fatos se explicam por duas razões. Primeiramente por que não dispúnhamos de alça de polipectomia em nosso serviço, limitando assim nossa resolutividade para pólipos maiores que 6 mm, sendo necessário encaminhar tais casos para centros mais bem equipados após termos biopsiadas essas lesões não ressecadas. Em segundo lugar, nosso tempo de retirada foi por vezes menor que seis minutos por que nosso tempo total de exame foi dilatado, com média de 43,2 minutos (DP=13,7) e variando entre 24 e 90 minutos.

A justificativa do prolongamento dos exames, considerando que o ceco deve ser alcançado em tempo menor ou igual ao da retirada do aparelho – média entre 5 e 10 minutos (Benson *et al.*, 2010), deve-se ao fato de contemplarmos neste trabalho um protocolo de biópsias para um subprojeto destinado a análises futuras de mucosas intestinais do paciente portador do HIV. Posteriormente, revendo a colonoscopia por DVD, desconsideramos o tempo despendido com as biópsias, o que pode involuntariamente ter repercutido na nossa cronometragem durante o exame.

5.6 LIMITAÇÕES

Este estudo apresenta algumas limitações importantes, notadamente a ausência de um grupo controle de pacientes com mesma faixa etária não infectados pelo HIV e um tamanho amostral reduzido de 42 voluntários.

Esta amostragem é relativamente pequena se considerarmos que mais de 500 pacientes nestas condições são acompanhados regularmente no IPEC. Talvez essa grande dificuldade na captação dos pacientes e na execução completa do fluxograma proposto aos mesmos, tenha ocorrido por medo da colonoscopia, por falta de um responsável adulto para acompanhá-los no dia do exame, ou ainda por que já são submetidos a muitos exames regulares, que exigem deles muitas idas e vindas ao IPEC e uma grande sobrecarga física e emocional.

Por estas razões, o número de pacientes para este estudo precisou ser redimensionado e o critério de seleção teve de substituir a aleatorização para comportar aspectos sociais. Esta dificuldade de captar pacientes para serem submetidos à colonoscopia para rastreamento de CCR relatada em nossa experiência é compartilhada por outros autores (Iqbal *et al.*, 2010; Campbell and Young, 2008; e Momplaisir *et al.*, 2014). Todos concordam que a aderência ao protocolo de rastreamento melhoraria com aconselhamentos preventivos no consultório de seu médico assistente, o que já foi recomendado em estudos na população geral (Wee *et al.*, 2005).

A logística pode ser identificada como uma limitação à medida que não pôde atender aos indicadores de qualidade no que diz respeito às polipeptomias. Pólipos maiores de 9 mm são relativamente comuns, perfazendo 6,3% na população geral (Lieberman *et al.*, 2009), e 6,8% no soropositivo (Hamada *et al.*, 2014). A ausência de material para ressecá-los em um primeiro exame, sujeita o paciente a uma fila de espera imprevisível (SISREG) e aos mesmos riscos do primeiro exame, dobrando o desgaste físico e emocional.

Finalmente, podemos citar a característica monocêntrica de nosso estudo, que impede a generalização dos nossos dados, embora possamos considerá-lo como um esboço da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC-Fiocruz.

6. PERSPECTIVAS

Pretendemos oferecer o rastreamento do CCR para todos os pacientes da coorte de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento no IPEC-Fiocruz com idade igual ou superior a 50 anos seguindo como modelo a experiência deste trabalho. Também buscaremos retrospectivamente resultados de colonoscopias dessa população que ficaram fora deste estudo. Com esses dados apurados complementaríamos nossos resultados e nos aproximariamos mais do valor real da prevalência do CCR e suas lesões precursoras nos pacientes soropositivos de nossa instituição.

É mister a participação dos médicos assistentes de cada paciente na solicitação do rastreamento do CCR mediante a conscientização de cada um para a prevenção do câncer no HIV, já que a rejeição ao exame se mostra importante em nosso trabalho e na literatura. A colonoscopia seria inserida como mais uma ferramenta na manutenção da saúde e no envelhecimento saudável dos pacientes da coorte, junto com o exame preventivo ginecológico e a mamografia.

Pretendemos disponibilizar em breve material para efetuar polipectomias de lesões maiores de 5 mm com a instalação de um eletrocautério na sala de exame, o que levará a uma maior resolutividade no tratamento dos pacientes e na redução dos casos a serem regulados pelo SISREG, assim como no retorno daqueles pacientes que já se encontram aguardando serem chamados pelo sistema.

O desdobramento natural do presente estudo deve contemplar um grupo controle de não infectados pelo HIV. Para isso precisaremos formar uma parceria com outro(s) centro(s) de endoscopia com pacientes provenientes da população geral da mesma idade, a fim de verificar o papel real da infecção do HIV no desenvolvimento do CCR.

7. CONCLUSÕES

- Não foi identificado nenhum caso de câncer colorretal nas 42 colonoscopias realizadas.
- Os critérios de qualidade nas colonoscopias de rastreamento foram seguidos em mais de 80% dos pacientes.
- A taxa de detecção de adenomas (ADR) foi de 40,5%, valor elevado se comparado com a população geral submetida ao rastreamento do CCR com a mesma idade.
- Não foi evidenciada nenhuma associação entre a presença de pólipos e/ou adenomas e as variáveis clínico-laboratoriais avaliados.
- A mediana dos valores de CD4 foi maior nos pacientes com lesões polipoides (adenomatosas ou não) do que naqueles sem lesões.
- A imunohistoquímica com APC demonstrou positividade para todos os adenomas, enquanto a com p53 reagiu em 88,9% das lesões. Tais resultados sugerem tratar-se de lesões em estagio inicial de evolução para o CCR.

8. LISTA DE REFERÊNCIAS

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1624-33.

Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992; 326(10): 658-62.

Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 1-8.

Benson ME, Reichelderfer M, Said A, Gaumnitz EA, Pfau PR. Variation in colonoscopic technique and adenoma detection rates at an academic gastroenterology unit. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 166-171.

Berretta M, Tirelli U. Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older: missed opportunities for prevention. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 907.

Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003; 361(9368): 1496-501.

Bini EJ, Diehl DL. Colonic disease in patients with AIDS. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002; 4(2): 77-85.

Bini EJ, Green B, Poles MA. Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV-infected subjects. *Gut*. 2009; 58: 1129-34.

Bini EJ, Park J, Francois F. Use of sigmoidoscopy to screen for colorectal cancer in HIV-infected patients 50 years of age and older. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (15): 1626-31.

Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 22-30.

Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer*. 2007; 96: 828-31.

Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005;104: 1505–1511.

Burt RW, Petersen GM: Familial colorectal cancer: diagnosis and management. In: Young GP, Rozen P, Levin B, eds.: Prevention and Early detection of Colorectal Cancer. London, England: WB Saunders, 1996, pp 171-194.

Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010; 59: 666-89.

Campbell J, Young B. Use of screening colonoscopy in ambulatory HIV-Infected patients. *J Int Assoc Phys AIDS Care*. 2008; 7(6): 286-8.

Campbell RJ, Ferrante JM, Gonzalez EC, Roetzheim RG, Pal N, Herold A, et al. Predictors of advanced stage colorectal diagnosis: results of a population-based study. *Cancer Detect Prev*. 2001; 25:430-8.

Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (3): 157-66.

Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001; 48: 812-5.

Cooksley CD, Hwang LY, Waller DK, Ford CE. HIV-related malignancies: community-based study using linkage of cancer registry and HIV registry data. *Int J STD AIDS*. 1999;10: 795–802.

Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1298-1306.

Crum-Cianflone N, Huppler KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*. 2009; 23: 41-50.

Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, Egan JV, Faigl DO, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 63(4): 546-57.

Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 141-55.

Des Guetz G, Uzzan B, Bouillet T, Nicolas P, Chouahnia K, Zelek L, et al.: Impact of physical activity on cancer-specific and overall survival of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology Research and Practice* 2013: 6pp, 2013.

Dhruva SS, Phurrough SE, Salive ME, Redberg RF. CMS's landmark decision on CT colonography – examining the relevant data. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2699-701.

Din FVN, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson RA, et al.: Effect of aspirin and NSAIDs on risk survival from colorectal cancer. *Gut* 59: 1670-1679, 2010.

Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29(4):388-95.

Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*. 2011; 128: 3-11.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.

Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 47: 542–53.

Elia PP, Wrobel DK, Freire AG, Feldman G, Silva GC, Teixeira JM, et al. Adenoma detection rate In a Brazilian endoscopic center: eight minutes are better than six. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 75 (4 Suppl): Ab405.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006; 20: 1645-54.

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

Fisher JA, Fikry C, Troxel AB. Cutting Cost and Increasing Access to Colorectal Cancer Screening: Another Approach to Following the Guidelines. *Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(1): 108–13.

Ford RM, McMahon MM, Wehbi MA. HIV/AIDS and Colorectal Cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;4(4): 274-8.

Friedman M, Hirten R, Nannegari V, Patel A, Conti J, Richter S. The relationship between HIV infection and the development of colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: S161-S187.

Garborg K, Holme O, Loberg M, Adami HO, Bretthauer M. Current status of screening for colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2013; 00:1-9.

Gloeckler-Ries LA, Hankey BF, Edwards BK. *Cancer statistics review, 1973-1987*. Bethesda, MD: Department of Health and Human Services, 1990.

Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 21(11): 1974-85, 2012.

- Goss KH, Groden J. Biology of adenomatous polyposis tumor suppressor. *J Clin Oncol*. 2000; 18:1967-79.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al.: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 66 (3): 589-600, 1991.
- Gutkin E, Hussain SA, Mehta P, Kim SH, Pollack S, Rubin M. Prevalence of adenomas found on colonoscopy in patients with HIV. *Gastroenterol Research*. 2012; 5 (2): 52-56.
- Hamada Y, Nagata N, Nishijima T, Shimbo T, Asayama N, Kishida Y, et al. Impact of HIV infection on colorectal tumors: A prospective colonoscopic study of Asian patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65 (3): 312-17.
- Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40-49 years of age. *N.Engl J Med*. 2002; 346: 1781-5.
- Imperiale TF. Noninvasive screening tests for colorectal cancer. *Dig Dis*. 2012; 30 (Suppl 2):16-26.
- Iqbal S, Browne-McDonald V, Cerulli MA. Recent trends for colorectal cancer screening in HIV-infected patients. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 761-66.
- Iwamoto M, Ahnen DJ, Franklin WA, Maltzman TA. Expression of β -catenin and full-length APC protein in normal and neoplastic colonic tissues. *Carcinogenesis*. 2000; 21 (11): 1935-40.
- Jacobs EJ, Newton CC, Gapstur SM, Thun MJ. Daily Aspirin Use and Cancer Mortality in a Large US Cohort. *J. Natl. Cancer Inst*. 2012 Aug 1;104(16):1208–17.
- Jansson A, Gentile M, Sun XF. P53 mutations are present in colorectal cancer with cytoplasmic p53 accumulation. *Int J Cancer*. 2001; 92: 338-41.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2012 report on the global AIDS epidemic. Disponível em: <http://data.unaids.org/pub/Report/2012/JC1700_Epi_Update_2012_en.pdf>.
- Justice AC. HIV and aging: time for a new paradigm. *Curr. HIV/AIDS Rep*. 2010; 7: 69–76.
- Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 770-5. ;quiz 711.
- Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, van Ballegooijen M, et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012; 44:695-702.
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:1795-1803.

Kasapovic A, Boesecke C, Schwarze-Zander C, Anadol E, Vogel M, Hippe V, et al. Screening colonoscopy in HIV-infected patients: high rates of mucosal abnormalities in a German HIV-infected cohort. *HIV Med.* 2014; 15(3): 175-81.

Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 1996; 87 (2): 159-70.

Klugman AD, Schaffner J. Colon adenocarcinoma in HIV infection: a case report and review. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 254-6.

Kothari ND, Engelson ES, Drake V, Mehdi A, Ionescu G, Kotler DP. Effect of HIV infection on the prevalence of colorectal adenomas during screening colonoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(1): 77-8.

Kumar A, Shah N, Modi Y, Shaaban HS, Depasquale J, Debari VA, et al. Characteristics of colorectal cancer in the human immunodeficiency virus-infected African American population. *Med Oncol.* 2011; 29 (3):1773-9.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease.* 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2010.

Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al.: Mutation of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 75(6): 1215-25, 1993.

Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010; 138 (6): 2088-100.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group. 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.* 2008; 134: 1570-95.

Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Sep 1; 46(1):72-7.

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

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans affairs cooperative study group 380. *N Engl J Med.* 2000; 343: 162-8.

Lieberman, DA. Screening, Surveillance, and Prevention of Colorectal Cancer. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2008; 18: 595-605.

Manziona CR, Nadal SR, Manziona TS, Ito FR. Indicações e achados das colonoscopias nos doentes HIV-positivo. Comparação com soronegativos. *Rev Bras Coloproctologia*. 2007; 27(1): 26-30.

Miles A, Rainbow S, von Wagner C. Cancer fatalism and poor self-rated health mediate the association between socioeconomic status and uptake of colorectal cancer screening in England. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 20(10): 2132-40.

Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico – AIDS / DST – Ano VII nº1. Brasília, DF: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2010.

Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

Momplaisir F, Keller S, Lo Re V, Newcomb C, Liu Q, Ratcliffe S, et al. Colorectal cancer incidence and screening in U.S. Medicaid patients with and without HIV infection. *AIDS Care*. 2014; 26(6): 716-22.

Morson BC. Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg*. 1968; 55: 725–31.

Nayudu SK, Balar B. Colorectal cancer screening in human immunodeficiency virus population: Are they average risk? *World J Gastrointest Oncol*. 2012; 4 (12): 259-64.

Neugut AI, Jacobson JS, DeVivo I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993; 2 (2): 159-76.

Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013; 369 (12): 1095-105.

O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al.: The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990; 98(2): 371-9.

Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LF, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(5):624-30.

Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Broot JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(1):27.

Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-Infected persons compared with general population in the United States, 1992-2003. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(10): 728-36.

Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Int Med* 2002, 137: 132-41.

Pignone M. Patient preferences for colono cancer screening: the role of out-of-pockets costs. *Am J Managed Care*. 2007; 13: 390-92.

Pox C, Schmiegel W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy*. 2007; 39: 168-73.

Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Rastreamento e Vigilância do Câncer Colo-retal. Prevenção secundária e detecção precoce. São Paulo: SOBED, 2008.

Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal screening. *N Engl J Med*. 2012; 366: 697-706.

Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1863-72.

Reinhold JP, Moon M, Tenner CT, Poles MA, Bini EJ. Colorectal screening in HIV-infected patients 50 years of age or older: missed opportunities for prevention. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1805-12.

Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the Technical Performance of Colonoscopy and the Continuous Quality Improvement Process for Colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1296-308.

Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:739-50.

Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 868-77.

Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 63 (4 Suppl): S16-28.

Robertson DJ. Digestive Diseases Week 2011: VA Cooperative Study #577. Colonoscopy vs, Fecal Immunological Test in Reducing Mortality from Colorectal Cancer (CONFIRM). http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/resources/ccsc/2011/weo_crc11_3_2_6_robertson.pdf (23 February 2014, date last accessed).

Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, Mandelson MT, Inadomi J, Buist DS. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control*. 2012; 23(2): 289-96.

Sackoff J, Hanna D, Pfeiffer M, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 397-406.

Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomised Controlled Trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1310-22.

Segnan N, Patrick J, Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2010.

Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369 (12): 1106-114.

Siegel R, Naishadham D, Jamal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan; 63 (1): 11-30.

Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1128-37.

Srivastava S, Verma M, Henson DE. Biomarkers for early detection of colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7(5): 1118-26.

Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M, et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101 (2): 255-62.

Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology.* 1987; 93(5): 1009-1013.

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008; 372: 293-99.

Tillmans LS, Vierkant RA, Wang AH, Samadder NJ, Lynch CF, Anderson KE, et al. Associations between cigarette smoking, hormone therapy, and folate intake with incident colorectal cancer by TP53 protein expression level in a population-based cohort of older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(2): 350-5, 2014.

U.S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1996.

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

Wasserberg N, Nunoo-Mensah J, Gonzalez-Ruiz C, Beart RW Jr, Kaiser AM. Colorectal cancer in HIV-infected patients: a case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22: 1217-21.

Wee CC, McCarthy EP, Phillips RS. Factors associated with colon cancer screening: the role of patients factors and physician counseling. *Prev Med.* 2005; 41: 23-29.

Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med.* 2000; 342(24): 1766-72.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1977-81.

Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993; 328(13): 901-6.

Yeguez JF, Martinez SA, Sands DR, Sands LR, Hellinger MD. Colorectal malignancies in HIV-positive patients. *Am Surg.* 2003; 69: 981-987.

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

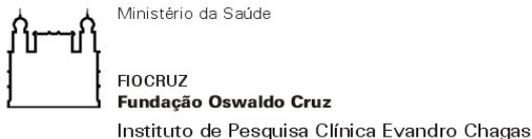
Young-Fadok TM, Roberts PL, Spencer MP, Wolff BG. Colonic diverticular disease. *Curr Prob Surg* 2000; 37: 459-514.

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012; 366: 687-96.

Zijta FM, Bipat S, Stocker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. *Eur Radiol.* 2010; 20: 1031-46.

APÊNDICES

APÊNDICE AA – Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

RASTREAMENTO POR COLONOSCOPIA DO CÂNCER COLORRETAL EM PACIENTES COM HIV/AIDS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Beatriz Grinsztejn
TELEFONE: (21) 22707064

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar deste estudo clínico porque você tem infecção pelo HIV (vírus da AIDS) e tem mais de 50 anos completos. O médico responsável por esse estudo no IPEC-FIOCRUZ é o Dr. Fernando Prado de Barros.

Antes de tudo, por favor, observe que sua participação neste estudo é voluntária e você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem perda de acesso ao atendimento médico de rotina. Antes de você decidir se quer participar do estudo, iremos fornecer informações sobre ele através deste documento que é um termo de consentimento livre e esclarecido. A equipe da pesquisa irá conversar com você sobre essas informações. Você pode perguntar o que quiser sobre o estudo a qualquer momento. Se você concordar em participar do estudo, você será solicitado(a) a assinar duas vias deste termo de consentimento livre e esclarecido e uma via ficará com você. Gaste o tempo que considerar necessário para ler e fazer todas as suas perguntas. Todas as suas dúvidas devem estar esclarecidas antes da assinatura deste documento

POR QUE ESSE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Este é um estudo (pesquisa) que pretende descrever a prevalência do câncer de cólon e de suas lesões precursoras nos pacientes com HIV/AIDS com faixa etária maior que 50 anos através de um exame chamado colonoscopia. Pretendemos estudar se nos participantes infectados pelo HIV haverá um aumento da incidência dos tumores do intestino e reto, e também de lesões precursoras, isto é, aquelas que aparecem antes do câncer e que podem se transformar em câncer no futuro, como os pólipos. Além disso, pretendemos estudar se esses achados aparecem mais precocemente e em estágios mais avançados nesta população. Serão realizadas biópsias seriadas de íleo, cólon e reto a fim de descrever a quantificação da carga viral do HIV na mucosa intestinal. O material biológico coletado será adequadamente armazenado para realização futura de exames laboratoriais.

O QUE DEVO FAZER SE PARTICIPAR DO ESTUDO?

Neste estudo vamos submeter os pacientes a um exame chamado colonoscopia. Este exame é realizado normalmente no nosso hospital no setor de endoscopia digestiva e respiratória (SEDIR) do hospital do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC). Atualmente, este exame é indicado para todas as pessoas, homens ou mulheres, a partir dos 50 anos de idade para prevenção de câncer de intestino. Há mais de 400 pacientes com HIV/AIDS nesta faixa etária que fazem acompanhamento regular em nosso hospital. Pretendemos fazer este exame em todos os pacientes desta lista que apresentem condições clínicas e que consintam em sua realização, assim como colher biópsias seriadas de íleo, cólon e reto em todas as colonoscopias.

Após a colonoscopia, um laudo será entregue a você.

Se o seu exame for normal, você voltará a ser acompanhado normalmente no ambulatório de Infectologia, não sendo necessária a repetição da colonoscopia por pelo menos cinco anos.

Se o seu exame apresentar qualquer alteração, o resultado será explicado a você ou ao responsável. Em caso de encontrarmos pólipos grandes ou tumores no intestino, ou ainda qualquer doença que necessite de cirurgia, você será encaminhado em momento oportuno a outro hospital para fazer o tratamento adequado, devendo ser submetido à regulação pelo SISREG. Se encontrarmos achados compatíveis com tratamento clínico, você manterá seu acompanhamento no nosso hospital e deverá receber o tratamento conforme necessário.

As biópsias serão colhidas independentemente de quaisquer alterações na mucosa intestinal, desde que haja condição clínica para sua realização.

CONDUÇÃO DO ESTUDO

Este estudo clínico será conduzido dentro da rotina de atendimento aos pacientes portadores de infecção pelo HIV acompanhados no IPEC (IPEC) pela equipe de pesquisa do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST/AIDS e pelos médicos do SEDIR. Este estudo não está condicionado a nenhum tipo de patrocínio.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Os procedimentos do estudo solicitados a você serão realizados conforme as explicações a seguir se você concordar em participar deste estudo e assinar este consentimento informado.

Visita 1 - triagem

Nesta visita, se você preencher todos os critérios para o (a) incluímos no estudo e confirmar seu desejo de participar assinando este termo de consentimento, será marcada a data da colonoscopia e prescrito um preparo com dieta e um laxante para você tomar na véspera e no dia do exame. Caso você tenha alguma dificuldade em tomar o laxante, você poderá fazê-lo no próprio hospital, conforme já acontece rotineiramente nesses casos. Assim sendo, marcaremos seu exame à tarde, e você tomará o preparo pela manhã junto à equipe de enfermagem do hospital-dia.

Também será entregue para você nesta visita, outro termo de consentimento que é o utilizado pelo SEDIR para todos os pacientes que são submetidos aos exames endoscópicos. Neste termo estarão descritas as possíveis complicações do preparo para o exame, do exame em si e da sedação. Só será realizada a colonoscopia mediante a assinatura deste outro termo.

Visita 2 – Coleta de sangue (intervalo entre a triagem e a colonoscopia)

Entre o dia da primeira visita e o dia da colonoscopia, você virá ao laboratório do IPEC-Fiocruz onde será coletada uma amostra do seu sangue de aproximadamente 30 mL (2 colheres de sopa) de uma veia do seu braço. Não é necessário o jejum para ser submetido ao exame. Com esta amostra, solicitaremos o hemograma completo e o coagulograma, a fim de afastar qualquer problema de coagulação que possa contra-indicar a colonoscopia com biópsias.

Visita 3 (No dia do exame ou 10 dias antes ou depois do exame)

Nesta visita outra amostra de sangue de aproximadamente 45 mL (3 colheres de sopa) será coletada. Parte dessa amostra será utilizada para obtenção da carga viral sérica do HIV e para contagem do CD4. Outra parte do material será armazenada para análise futura.

Visita 4 - exame (no prazo até 90 dias após a triagem)

O exame será realizado conforme a rotina do serviço com sedação padrão.

QUANTAS PESSOAS IRÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Para este estudo esperamos recrutar pelo menos 50 participantes.

É POSSÍVEL QUE EU TENHA QUE ME RETIRAR DO ESTUDO MAIS CEDO?

Como sua participação no estudo se dará principalmente pela realização da colonoscopia, sua participação no trabalho acaba assim que receber alta no dia do exame.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária. Se você optar por não participar, isso não vai afetar seu relacionamento com a Instituição ou o seu direito a cuidados de saúde ou outros serviços a que você tenha direito.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?**Riscos da coleta de sangue**

Tirar sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou mancha roxa no local onde a agulha entra no corpo, tonteira e, em raros casos, desmaios ou infecções.

O QUE ACONTECERÁ SE EU SOFRER DANO FÍSICO?

Caso ocorra alguma complicação durante o preparo ou na realização do exame, você será internado no nosso hospital para que seja tratado adequadamente e receberá a total atenção da equipe até a resolução do quadro, sem qualquer custo para você ou sua família.

Além disso, se durante sua participação neste estudo você sofrer qualquer dano à sua saúde, você receberá de nossa instituição assistência integral para que o problema seja resolvido.

Ao assinar este termo você não está abrindo mão de nenhum dos seus direitos legais, garantidos na regulamentação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO VOLUNTÁRIO DE UM PROGRAMA DE PESQUISA?

A participação nesse estudo é inteiramente voluntária. Você pode optar por não participar desse estudo ou sair do estudo a qualquer momento. Você será tratado (a) do mesmo modo, independentemente de sua decisão. Nós iremos lhe avisar sobre novas informações desse ou de outros estudos passíveis de alterar sua saúde, bem-estar ou desejo de permanecer no estudo. Se você quiser saber os resultados do estudo, fale para a equipe do estudo.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER ALGUMA DÚVIDA OU PROBLEMA?

Para dúvidas sobre esse estudo ou danos relacionados com o estudo entre em contato com:

Dra. Beatriz Grinsztejn
Laboratório de Pesquisa em DST e AIDS do IPEC-FIOCRUZ
Avenida Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro.
Tel.: (021) 2270-7064

Para perguntas referentes aos seus direitos como voluntário de programa de pesquisa entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC
Avenida Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro.
Tel.: (021) 38659585

PÁGINA DE ASSINATURAS

Se você leu este formulário de consentimento (ou alguém o explicou para você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em participar deste estudo, por favor, assine seu nome abaixo.

Nome do(a) participante (por extenso)

Assinatura do(a) participante

_____/_____/_____
Data

Nome do(a) Representante legal do(a) participante (por extenso)

Assinatura do(a) representante legal

_____/_____/_____
Data

Membro da equipe do estudo que realizou a discussão do termo de consentimento livre e esclarecido (por extenso)

Assinatura do membro da equipe do estudo

_____/_____/_____
Data

Nome da testemunha (por extenso)

Assinatura da testemunha

_____/_____/_____
Data

APÊNDICE AB – Questionário

RASTREAMENTO POR COLONOSCOPIA DO CÂNCER COLORRETAL EM PACIENTES COM HIV/AIDS - ENTREVISTA

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do (a) paciente: _____

Prontuário: _____ Idade: _____ anos Data de Nascimento _____

Número do (a) paciente: _____

Data do último CD4: _____

Colonoscopia prévia: () nunca () antes de 2009 () a partir de 2009

Laudo de colonoscopia prévia: _____

INFORMAÇÕES GERAIS

Sexo: () Masculino () Feminino

Cor: () branca () preta () parda () amarela

Peso: _____ kg Altura: _____ m IMC: _____ kg/m²

IMC: () menor que 19 () entre 19 e 24,9 () entre 25 e 30 () maior que 30

Tabagismo: () nunca () ex-tabagista () sim

Parou de fumar? () antes de 2002 () depois de 2002

Carga tabágica: _____ maços-ano

SINAIS E SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Função intestinal:

() menos que 1 x semana () entre 1 e 2 x semana () entre 3 e 5 x semana ()
diariamente () 2 ou mais x dia

Evacuação:

Fezes líquidas: () sim () não

Fezes endurecidas: () sim () não

Diarréia nos últimos 6 meses: () sim () não

Sangramento: () sim () não

Tenesmo: () sim () não

Dor ao evacuar: () sim () não

Urgência fecal: () sim () não

Gerais:

Gases: sim não
 Dor abdominal: sim não
 Queimação: sim não
 Plenitude: sim não
 Enjoo: sim não
 Vômito: sim não
 Emagrecimento: sim não
 Outros: _____ sim não

USO DE MEDICAMENTOS

Anti-hipertensivos: sim não
 Anti-diabéticos: sim não
 Anti-agregante plaquetário: sim não
 Cardiopatia: sim não
 Outros: _____ sim não

HISTÓRICO

Cirurgia abdominal: sim não
 Qual: _____
 Cirurgia anorretal: sim não
 Qual: _____
 História familiar de Câncer colorretal: sim não
 Parentesco: _____ 1º grau 2º grau 3º grau
 Idade: _____ antes dos 50 anos após os 50 anos
 História familiar de polipose: sim não
 Parentesco: _____ 1º grau 2º grau 3º grau
 Idade: _____ antes dos 50 anos após os 50 anos

RASTREAMENTO POR COLONOSCOPIA DO CÂNCER COLORRETAL EM
 PACIENTES COM HIV/AIDS - RESULTADOS

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do (a) paciente: _____

Prontuário: _____ Idade: _____ anos Data de Nascimento _____

Número do (a) paciente: _____

Data do exame: _____

Colonoscopia prévia: () nunca () antes de 2009 () a partir de 2009

Motivo do exame atual: _____

INFORMAÇÕES DO EXAME

Médico endoscopista: () Fernando () João Carlos

Hora do início do exame: _____

Paciente internado: () sim () não

Tolerância do paciente ao preparo: () boa / sem vômitos () moderada / muito enjôo ou vomitou parte () ruim / não conseguiu tomar preparo / vomitou tudo

RESULTADOS

Laud sucinto: _____

Preparo do cólon: () bom / resíduo claro ou sem resíduo () moderado / resíduo escuro líquido ou pastoso em pequena quantidade () ruim / pastoso em grande quantidade ou sólido

Intubação do ceco: () sim () não

Intubação do íleo: () sim () não

Técnica do exame: () 4 mãos () 2 mãos

Tempo total do exame: _____ minutos

Tempo de retirada do aparelho: _____ min () menos que 6 minutos () entre 6 e 8 minutos () mais que 8 minutos

Doença Diverticular dos cólons: () sim () não

Deteção de pólipos: () sim () não Quantos? _____

Procedimento por pólipos: () polipectomia por pinça () biópsias () ambos

Localização e número:

Ceco (a): _____ () sim () não

Cólon ascendente (b): _____ () sim () não

Cólon transversal (c): _____ () sim () não

Cólon descendente (d): _____ () sim () não

Cólon sigmóide (*e*): _____ () sim () não

Reto (*f*): _____ () sim () não

ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DOS PÓLIPOS ENCONTRADOS

Cada pólipo será classificado pela localização (letras de *a* a *f*) e sua ordem encontrada por quantidade.

Exemplos:

1 - Um paciente tem dois pólipos, um em ceco e outro em reto, sendo classificado como se segue: Primeiro pólipo de ceco: *a1* e primeiro pólipo de reto: *f1*.

2 - Outro paciente tem quatro pólipos, um em cólon ascendente, dois em sigmóide e um em reto. A classificação de cada pólipo ficaria assim: *b1*, *e1*, *e2* e *f1*.

São dez classificações histopatológicas possíveis que deverão ser expressas em algarismos romanos: (I) hiperplásico (II) adenoma serrátil (III) adenoma tubular com baixo grau de displasia (IV) adenoma tubular com alto grau de displasia (V) adenoma túbulo-viloso com baixo grau de displasia (VI) adenoma túbulo viloso com alto grau de displasia (VII) adenoma viloso com baixo grau de displasia (VIII) adenoma viloso com alto grau de displasia (IX) adenocarcinoma (X) outros.

Marcar o tipo histológico entre parênteses:

PÓLIPO _____: (). PÓLIPO _____: (). PÓLIPO _____: ().

PÓLIPO _____: (). PÓLIPO _____: (). PÓLIPO _____: (). PÓLIPO _____: ().

PÓLIPO _____: (). PÓLIPO _____: ().

OUTROS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS POR BIÓPSIAS

Laudos sucinto: _____

ANEXOS

ANEXO A – Consentimento livre e informado

SEDIR

SETOR DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA E RESPIRATÓRIA

CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

PACIENTE:

DATA:

ESCLARECIMENTO

A **COLONOSCOPIA** E A **ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA** SÃO EXAMES QUE SE TRANSFORMARAM EM IMPORTANTES FERRAMENTAS PARA DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS DOENÇAS GASTRO-INTESTINAIS.

COMO TODO PROCEDIMENTO MÉDICO, PODEM APRESENTAR ALGUMAS COMPLICAÇÕES, QUE SÃO MUITO RARAS, PORÉM DEVEM SER DO CONHECIMENTO DE QUEM NECESSITA REALIZAR ESTES EXAMES.

ENUMERAREMOS AS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E SUAS INCIDÊNCIAS, BASEADOS NA LITERATURA MUNDIAL, LEMBRANDO QUE ENDOSCOPISTAS MAIS EXPERIENTES TENDEM A TER OS MENORES ÍNDICES.

1. RELACIONADAS AO PREPARO PARA COLONOSCOPIA: DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS, COMO DESIDRATAÇÃO E BAIXA DE SÓDIO E POTÁSSIO.

2. RELACIONADAS AO USO DE MEDICAÇÕES DURANTE O EXAME: REAÇÕES ALÉRGICAS, DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA E ARRITMIAS CARDÍACAS.

3. RELACIONADAS A EXAMES APENAS DIAGNÓSTICOS: PERFURAÇÃO E/OU SANGRAMENTO – DE 0,05 A 0,22%

4. RELACIONADAS A EXAMES ASSOCIADOS A PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS (POLIPECTOMIAS, DILATAÇÕES E HEMOSTASIA DE LESÕES, POR EXEMPLOS): PERFURAÇÃO E/OU SANGRAMENTO – DE 0,8 A 1,5%.

5. PÓS-PROCEDIMENTOS: APÓS O EXAME, O PACIENTE PERMANECERÁ EM REPOUSO POR CERCA DE 60 A 120 MINUTOS, ATÉ O FIM DOS PRINCIPAIS EFEITOS DA SEDAÇÃO. É COMUM A SENSACÃO DE FLATULÊNCIA, POR VEZES COM CÓLICAS ABDOMINAIS, PROVOCADAS PELO GÁS INSUFLADO DURANTE O EXAME DE COLONOSCOPIA. NÃO HESITE EM ELIMINÁ-LO. DEVIDO À SEDAÇÃO USADA, É OBRIGATÓRIO QUE ESTEJA ACOMPANHADO(A), E QUE, NO RESTANTE DO DIA, NÃO DIRIJA, NÃO OPERE MÁQUINAS E NÃO INGIRA BEBIDAS ALCOÓLICAS, PERMANECENDO EM REPOUSO A MAIOR PARTE DO TEMPO. APÓS A ENDOSCOPIA ALTA, O PACIENTE PODERÁ APRESENTAR, EM RARAS OCASIÕES, UMA SENSACÃO DESAGRADÁVEL NA GARGANTA, QUE PODERÁ PERMANECER POR 12 A 24 HORAS, CEDENDO ESPONTANEAMENTE. CASO OCORRA DOR INTENSA, FEBRE OU QUALQUER OUTRO SINTOMA DE ORIGEM DESCONHECIDA, ENTRE EM CONTATO CONOSCO.

OBS: É IMPORTANTE SALIENTAR QUE AS COMPLICAÇÕES, EM GERAL, SÃO MANEJADAS CLINICAMENTE E RARAMENTE NECESSITAM INTERVENÇÃO CIRÚRGICA; E QUE OS BENEFÍCIOS DO EXAME EM MUITO SUPERAM SEUS RISCOS.

CONSENTIMENTO INFORMADO

EU, ABAIXO ASSINADO, AUTORIZO A REALIZAÇÃO DA COLONOSCOPIA / ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E DOS EVENTUAIS PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS ENDOSCÓPICOS RELACIONADOS, ESTANDO CIENTE DOS EVENTUAIS RISCOS ACIMA INFORMADOS.

RIO DE JANEIRO, ____/____/____ . _____

Assinatura do paciente ou responsável

OBS: O CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO É OBRIGATÓRIO PARA EXAMES ENDOSCÓPICOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS, COMO DISPÕE A RESOLUÇÃO 1081/82(1203/2002) DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA.

Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos - CEP: 21045-900 - Rio de Janeiro - Brasil

Tel.: 3865-9595 / Fax: 2590-9988 – www.ipec.fiocruz.br