

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**COLONOGRRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA
NO RASTREAMENTO DE NEOPLASIAS COLORRETAIS EM
PACIENTES COM ACROMEGALIA**

Tese de Doutorado

ODERY RAMOS JUNIOR

2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

**COLONOGRRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA
NO RASTREAMENTO DE NEOPLASIAS COLORRETAIS EM
PACIENTES COM ACROMEGALIA**

ODERY RAMOS JÚNIOR

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para Concorrer ao Título de Doutor pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina – Área de Concentração em Gastroenterologia.

Orientador:
Prof. Dr. JOÃO CARLOS PROLLA
Co-orientador:
Prof. Dr. JÚLIO CESAR PISANI

PORTO ALEGRE
2007

R175c Ramos Júnior, Odery

Colonografia tomográfica computadorizada no rastreamento de neoplasias colorretais em pacientes com acromegalia / Odery Ramos Júnior ; orient. João Carlos Prolla ; co-orient. Júlio César Pisani . – 2007.

71 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Neoplasias colorretais 2. Diagnóstico 3. Acromegalia 4. Colonografia tomográfica computadorizada I. Prolla, João Carlos II. Pisani, Júlio César III. Título.

LM: WI 529

“Se as coisas são inatingíveis

...ora!

Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos,

Se não fora a mágica

Presença das estrelas!”

Mário Quintana

Dedico este trabalho,

*À meus filhos, **Guilherme e Gabriela**, um misto de razão e
sensibilidade.*

*À minha esposa, **Sandra**, amor e vida, sempre presente.*

*À minha mãe, **Maria de Lurdes**, orgulhosa e protetora, feliz com
nossa felicidade.*

Agradecimentos

Ao **Professor Doutor João Carlos Prolla**, um grande mestre que se tornou meu amigo. Um exemplo de professor, cidadão, pai de família, apaixonado pelo seu trabalho, que me proporcionou muitos ensinamentos de vida e acadêmicos. O orgulho de ser seu discípulo e a certeza que será sempre lembrado.

Ao **Professor Doutor Sérgio Gabriel da Silva Barros**, Coordenador do Programa de Pós Graduação em Gastroenterologia, pela especial acolhida, pelo entusiasmo constante, críticas e apoio durante o período de pós-graduação e realização deste estudo. Minha admiração e respeito.

Ao **Professor Doutor Júlio César Pisani**, meu co-orientador, pela participação ativa na elaboração desta tese, por sempre estar disponível e acreditar no meu futuro. A admiração, respeito e reconhecimento pelo grande profissional.

Ao **Professor Doutor Gilberto Minguette**, Diretor executivo do Centro de Tomografia Computadorizada de Curitiba – CETAC – por abrir as portas de sua “casa” para realização desta pesquisa. Um empreendedor, entusiasta e parceiro para grandes projetos.

Ao **Professor Doutor Benito Parolin**, radiologista, responsável pelos exames de Tomografia Tomográfica Computadorizada, por sua dedicação, seu interesse nesta moderna tecnologia e contribuição imprescindível para conclusão deste trabalho.

Ao **Professor Doutor Juarez Gabardo**, pela realização da estruturação dos gráficos, tabelas e análise estatística. Assim como pela oportunidade que tivemos de conviver com uma figura humana que deve servir de exemplo para todos nós.

Ao **Professor Doutor César Bugzeviski**, Chefe do Serviço de Neuro – Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo reconhecimento da colonoscopia virtual como sendo nossa linha original de pesquisa e pela compreensão da importância e prioridade deste trabalho no momento de minha vida acadêmica.

Ao **Doutor Ricardo De Bem**, elo entre a gastroenterologia e a endocrinologia, contribuiu para incluir os pacientes com acromegalia no projeto de colonoscopia virtual, graças a seu espírito jovem e inovador, requisitos fundamentais para evolução da ciência.

À **Doutora Sandra Teixeira**, conceituada gastroenterologista e endoscopista, profissional aplicada e competente, um exemplo de dedicação, ética e capacidade de trabalho em equipe.

A **Doutora Anke**, endocrinologista, pela participação na seleção e encaminhamento dos pacientes com acromegalia do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A **Sra. Luciane**, enfermeira da Unidade de Endoscopia do Hospital de Clínicas de Curitiba, pelos cuidados e orientações aos pacientes.

Ao **Professor Doutor Cleber Dario Pinto Krue**, Chefe do Serviço de Cirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande Do Sul, por acompanhar minha trajetória e estar sempre disponível para contribuir para o sucesso de meu doutoramento.

Ao **Professor Doutor Newton Sérgio de Carvalho**, pesquisador dedicado, amigo e conselheiro acadêmico, colaborador prestativo com participação marcante nas questões éticas e incentivador de minha carreira universitária.

Ao **Professor Doutor Olival Ronald Leitão**, a base de minha formação em gastroenterologia, meu reconhecimento e o orgulho do humilde discípulo ao seu grande mestre.

Aos **Funcionários** da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especialmente as Sras. Moema Goulart e Jamile Ladeira, pela atenção com que recebem todos os alunos.

Aos **Colegas** do Curso de Pós-Graduação – Área de Concentração em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela amizade e companheirismo.

À **Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná**, berço de minha formação acadêmica.

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS	10
	LISTA DE TABELAS	11
	RESUMO	12
	ABSTRACT	13
1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	ACROMEGALIA	16
2.2	COLONOGRRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA – CTC....	19
2.2.1	Procedimento	21
2.2.2	Características de desempenho	22
2.2.3	Descobertas extra-colônicas	26
2.2.4	Indicações de CTC	27
2.2.5	Preferência dos Pacientes entre CTC e CC	28
2.2.6	Aperfeiçoamento da Técnica	29
2.2.7	Interpretação de Imagens Tridimensionais versus Bidimensionais	32
2.2.8	Detecção Auxiliada por Computador	33
2.2.9	Análise Custo Eficácia	34
3	OBJETIVOS	37
4	PACIENTES E MÉTODOS	38
4.1	PACIENTES	38

4.2	MÉTODOS	39
4.2.1	O equipamento de tomografia computadorizada.....	39
4.2.2	O equipamento de endoscopia.....	40
4.2.3	Interpretação da Imagens de CTC e CC	40
4.2.4	Sistematização dos Diagnósticos	41
4.2.5	Critérios de inclusão	41
4.2.6	Critérios de exclusão	42
4.2.7	Aspectos éticos.....	42
4.2.8	Técnicas da CTC	43
4.2.9	Técnica da CC.....	45
4.2.10	Análise estatística.....	46
5	RESULTADOS	47
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	62
	ANEXOS	63
	REFERÊNCIAS	72

LISTA DE FIGURAS

1	Aparelho de tomografia computadorizada helicoidal multislice GE.....	38
2	Análise de imagens bi e tridimensionais	43
3	Imagens tomográficas do cólon: corte axial (a); reconstruções sagital (b); e coronal (c)	43
4	Paciente acromegálico portador de pólipos séssil em colon descendente, pela CC (a) e CTC (b).....	50
5	Pólipo de cólon identificado pela CTC, imagem bidimensional (a) e tridimensional (b), e confirmado pela CC (c).....	51
6	Fotomicrografia revelando foco de adenocarcinoma em pólipo adenomatoso caracterizada por padrão cribriforme, figuras de mitose (seta) e pleomorfismo nuclear. HE x400	52
7	Fotomicrografia revelando adenoma tubular caracterizado por ramificação glandular, pseudoestratificação nuclear, redução da mucossecreção. HEx100	52

LISTA DE TABELAS

1	Estudos retrospectivos e prospectivos de rastreamento para neoplasia colorretal em pacientes com acromegalia.....	15
2	Vantagens e desvantagens de “rastreamento” com colonografia tomográfica computadorizada (CTC) versus colonoscopia convencional (CC)	19
3	Cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e acurácia da CTC de acordo com a distribuição do número de pacientes com acromegalia que apresentaram pólipos de qualquer diâmetro detectados através dos dois métodos.....	46
4	Cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia da CTC de acordo com o número de pólipos ≥ 10 mm de diâmetro detectados, através dos dois métodos.....	47
5	Cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia da CTC de acordo com o número de pólipos < 10 mm de diâmetro detectados, através dos dois métodos.....	48
6	Resultados da análise histológica dos pólipos removidos na amostra de pacientes acromegálicos	49
7	Distribuição topográfica dos pólipos nos pacientes com acromegalia portadores de pólipos colorretais	49
8	Achados extra-intestinais diagnosticados por CTC nos pacientes acromegálicos.....	49
9	Preferências dos pacientes acromegálicos entre a CTC e CC	50

RESUMO

COLONOGRRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA NO RASTREAMENTO DE NEOPLASIAS COLORRETAIS EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Introdução: A Colonografia Tomográfica Computadorizada (CTC), também denominada Colonoscopia Virtual, é uma tecnologia inovadora que está revolucionando o diagnóstico das neoplasias colorretais. O reconhecimento do risco de adenomas e câncer colorretal na acromegalia, bem como das possíveis dificuldades técnicas e potenciais complicações da colonoscopia convencional (CC) nesses pacientes despertaram o interesse para estudar a contribuição da CTC na avaliação colorretal de acromegálicos. **Objetivo:** Analisar o desempenho da CTC no rastreamento de neoplasias colorretais em pacientes com acromegalia. **Pacientes e métodos:** Estudo prospectivo em 21 pacientes com acromegalia submetidos à CTC e CC. A CTC foi realizada com aparelho de Tomografia Computadorizada Helicoidal Multislice da marca GE Light Speed Plus equipado com um software modelo Navigator capaz de gerar imagens bidimensionais e tridimensionais do cólon através do exame do abdômen e pelve. O paciente submeteu-se, primeiramente, a CTC e, no mesmo dia, para aproveitar o preparo do cólon, foi realizado a CC. A colonoscopia era realizada sem o conhecimento prévio do resultado da CTC. Para efeito de discussão, a análise foi realizada de acordo com a capacidade da CTC em detectar pacientes acromegálicos portadores de pólipos e câncer colorretal, definida como etapa I (“Por Paciente”), e o desempenho do método na identificação de cada lesão colorretal descrita pela CC, relacionada como etapa II (“Por Pólipo”). **Resultados:** Em dois pacientes (2/21) a CC foi incompleta. Nestes casos, assim como em todos os outros pacientes, a CTC foi completa para avaliação de todos os segmentos colônicos. Etapa – I (“Por Paciente”): Quando foi considerada a capacidade da CTC em diagnosticar portadores de pólipos colorretais de qualquer diâmetro, a sensibilidade e especificidade foram 88% e 75% respectivamente com acurácia de 81%. Etapa – II (“Por Pólipo”): Análise da CTC baseado na identificação de cada pólipo colorretal, de acordo com o diâmetro, descrito pela CC, na amostra de acromegálicos. A CC diagnosticou 19 pólipos colorretais, 9 lesões eram ≥ 10 mm e 10 pólipos menores. Quando considerado pólipos ≥ 10 mm a CTC demonstrou sensibilidade, especificidade e acurácia de 77%, 85% e 82% respectivamente. Entretanto a análise da CTC para pólipos < 10 mm identificou 60%, 93% e 80% para os dados de sensibilidade, especificidade e acurácia. A análise histológica dos 19 pólipos encaminhados para avaliação mostrou 12 adenomas tubulares, 6 pólipos hiperplásicos e 1 adenoma túbulo-viloso colônico com foco de Adenocarcinoma Bem Diferenciado (Intramucoso e com o pedículo Livre de Lesão). **Conclusão:** A CTC é capaz de realizar avaliação colorretal em pacientes com acromegalia. Neste estudo, a CTC quando comparada a CC, mostrou-se eficaz para identificar pacientes acromegálicos com pólipos colorretais grandes.

ABSTRACT

COMPUTED TOMOGRAPHIC COLONOGRAPHY FOR THE SCREENING OF COLORECTAL NEOPLASIAS IN ACROMEGALIC PATIENTS

Background: Computed Tomographic Colonography (CTC), also named Virtual Colonoscopy, is an innovative technology that is revolutionizing the diagnosis for colorectal neoplasias. The risk of adenomas and colorectal cancer in acromegaly, as well as the possible technical difficulties and complications of conventional colonoscopy (CC) in these patients, has awakened interest in studying the CTC contribution for colorectal evaluation in acromegalic patients. **Objective:** Analyze CTC performance in the screening of colorectal neoplasias in acromegalic patients. **Patients and methods:** A prospective study of 21 acromegalic patients who underwent both CTC and CC. CTC was performed with a GE Light Speed Plus Helical Multislice Computed Tomography Apparatus equipped with software model Navigator which can generate bi-dimensional and tri-dimensional images of the colon through the abdomen and pelvis examinations. The patients underwent CTC initially, and on the same day, to take advantage of the colon preparation, underwent CC. The colonoscopy was performed without previous knowledge of the CTC diagnostics. For discussion purposes, the analysis was performed according to CTC capacity to detect acromegalic patients with polyps and colorectal cancer, defined as Phase I ("Per Patient") and the method performance in the identification of each colorectal lesion described at CC, defined as Phase II ("Per polyp"). **Results:** In two patients (2/21), CC was incomplete. In these cases, as well as in all other patients, CTC was complete for the evaluation of all colonic segments. Phase I ("Per Patient"): When CTC capacity to evaluate any-size colorectal polyp patients, sensitivity and specificity were 88% and 75% respectively with accuracy of 81%. Phase II ("Per Polyp"): CTC analysis based on the identification of each colorectal polyp, according to diameter, described at CC, in acromegalic patient sample. CC diagnosed 19 colorectal polyps, 9 \geq 10 mm lesions and 10 smaller polyps. When \geq 10 mm polyps were considered, CTC showed sensibility of 77% and specificity of 85%. However, CTC analysis for $<$ 10 mm polyps identified 60% and 93% for sensitivity and specificity. The histological analysis of the 19 polyps revealed that 12 tubular adenomas, 6 hyperplastic polyps and 1 tubulo-villous colonic adenoma with a well-differentiated adenocarcinoma focus (Intramucous and with a lesion-free pedicle). **Conclusion:** CTC is able to perform colorectal evaluation in acromegalic patients. In this study, CTC, when compared to CC, successfully contributed to identify acromegalic patients with \geq 10mm colorectal polyps.

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com acromegalia apresentam maiores chances de desenvolver pólipos e câncer colorretal e, sendo considerados integrantes do grupo de risco, necessitam serem submetidos aos exames de rastreamento.^{1,2,3,4,5} Por sua vez, o comprimento do cólon e a formação de alças intestinais complexas em pacientes acromegálicos podem prever maiores dificuldades técnicas e aumentar o risco em potencial de complicações durante o exame de colonoscopia convencional (CC).^{6,7}

A Colonografia Tomográfica Computadorizada (CTC), também denominada Colonoscopia Virtual (CV), é uma tecnologia inovadora que está revolucionando o diagnóstico das neoplasias do cólon e do reto. Descrita inicialmente por Vining em 1994, esta técnica tem sido alvo de muitas pesquisas nos últimos anos. A CTC tem produzido resultados promissores para detectar neoplasias colorretais com as vantagens de segurança, capacidade para avaliação de toda estrutura do cólon sem a necessidade de sedação ou anestesia. Contudo é um procedimento exclusivamente diagnóstico necessitando de CC terapêutica caso seja detectado lesões colorretais. Este método tem sido proposto como potencial modalidade de imagem para estudo do cólon e reto especialmente para avaliação do cólon acima de segmento obstruído, avaliação do cólon pós-insucesso da colonoscopia convencional, pesquisa de neoplasias sincrônicas no cólon, pacientes com maior risco de perfuração colônica, complicações anestésicas e hemorrágicas, avaliação de tecidos e órgãos extra-colônicos, e rastreamento de neoplasia colorretal em populações com fatores de risco.^{8,9,10}

O reconhecimento do risco de adenomas e câncer colorretal na acromegalia, bem como das dificuldades técnicas e potenciais complicações da CC nestes pacientes, despertaram o interesse para estudar a contribuição da CTC na avaliação colorretal de acromegálicos e o seu desempenho para identificar neoplasias colorretais em portadores de acromegalia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ACROMEGALIA

A acromegalia é uma doença crônica de evolução insidiosa, que atinge igualmente homens e mulheres em todas as faixas etárias, com uma incidência estimada de 3-4 casos novos/milhão e uma prevalência estimada de 40-70 casos/milhão.^{11,12} Na quase totalidade dos pacientes, a doença resulta da produção excessiva de hormônio de crescimento (*GH, growth hormone*) por um adenoma hipofisário.¹³ O diagnóstico da acromegalia é usualmente tardio, em média com 9 anos de evolução do tumor, numa fase em que os pacientes já apresentam características clínicas irreversíveis.¹³ O exame laboratorial na acromegalia visa confirmar a produção excessiva de GH, quer por medidas diretas de seus níveis sanguíneos, quer pela dosagem de fatores circulantes GH-dependentes, em especial pela mensuração dos níveis do fator de crescimento insulina-símile-I (*IGF-I, insulin-like growth factor-I*), também conhecido como somatomedina C.¹⁴ A acromegalia está associada a uma elevada morbi-mortalidade, principalmente em decorrência de doença cardiovascular, cerebrovascular, respiratória e doenças metabólicas.^{15,16} Estudos recentes indicam que estes pacientes têm um aumento de risco de câncer, particularmente colorretal, mas também de mama, próstata e hematológico.^{17,18}

Muitos estudos usando rastreamento por colonoscopia reportaram uma prevalência maior de tumores colônicos benignos ou malignos em pacientes com acromegalia.^{2,3} O reconhecimento que estes pacientes têm um aumento na prevalência de câncer colorretal vem originalmente de levantamentos epidemiológicos retrospectivos.^{19,20} Estas suspeitas estão sendo repetidamente confirmadas durante os últimos 15 anos por vários estudos prospectivos de colonoscopia em acromegálicos^{4,19,21} (Tabela 1).

Tabela 1 – Estudos retrospectivos e prospectivos de rastreamento para neoplasia colorretal em pacientes com acromegalia

Autor	Pacientes com Acromegalia		Pacientes com Adenoma Tubular	Pacientes com Pólipo Hiperplásico	Pacientes com Câncer
	Número de Pacientes	Média de Pacientes			
<u>Estudos Retrospectivos</u>					
Klein et al., ⁵¹ 1982	27	53			2 (7.5)
Pines et al., ⁹⁹ 1985	48	61			3 (6)
Ziel e Peters, ¹⁰⁰ 1988	3	57			2 (66)
Brunner et al., ³¹ 1990	13	NR			0 (0)
Ron et al., ²⁸ 1991	104	61			13 (1.3)
<u>Estudos Prospectivos</u>					
Klein et al., ⁵¹ 1982	17	49	5 (29)	3 (18)	2 (12)
Ituart et al., ³² 1984	12	56	2 (15)	1 (8)	3 (20)
Brunner et al., ³¹ 1990	29	NR	4 (14)	--	2 (7)
Ezzat e Melmed, ^{17,91} 1991	23	47	8 (35)	1 (4)	0 (0)
Ladas et al., ¹⁰¹ 1994	54	47	5 (9)	11 (20)	0 (0)
Vasen et al., ²³ 1994	49	54	11 (22)	5 (10)	0 (0)
Terzolo et al., ²⁴ 1994	31	52	12 (38)	8 (26)	1 (3)
Delhougne et al., ²² 1995	103	51	23 (22)	25 (24)	0 (0)
Colao et al., ¹ 1997	50	NR	11 (22)	12 (24)	1 (2)
Jenkins et al., ³ 1997	155	63	40 (26)	37 (24)	10 (6.5)
Archambeaud-Mouverox et al., ⁹² 1998	16	53		4 (25)	2 (12)
Tzoiti et al., ²⁵ 2000	20	51	8 (40)	2 (10)	1 (5)
Renehan et al., ²⁶ 2000	122	55	11 (9)	18 (16)	3 (2.6)
Terzolo et al., ²¹ 2005	235		55 (23)		10 (4.3)
<u>Total</u>	981		200 (20)		35 (3.6)

Números em parenteses são porcentagens

FONTE: NEUROENDOCRINOLOGY 2006; 83:218-22

A raridade com que a própria acromegalia acontece torna difícil reunir um grupo de pacientes suficientemente grandes para obter-se uma análise estatisticamente significativa. Estes estudos epidemiológicos são um tanto não homogêneos com relação às características demográficas dos pacientes e a metodologia para a coleta e análise dos dados.

Além do aumento da incidência, existe também evidência que neoplasia colorretal em acromegalia tem diferentes características, comparada com neoplasia colorretal na população geral:

- As lesões estão mais frequentemente localizadas no colon direito, com cerca de 68% dos adenomas situados no colon ascendente e transversal.^{1,22,23}
- Os adenomas tendem a ser maiores, com uma série reportando uma média de 18 mm, comparado com 9 mm nos controles.^{1,23}
- Os adenomas são mais frequentemente múltiplos em pacientes com acromegalia.^{22,24,25}

A idéia de que o risco de câncer colônico pode estar aumentado em acromegalia é plausível por diversas razões. Possíveis mecanismos envolvidos no aumento do risco incluem ação direta como uma consequência de elevados níveis circulantes de GH e IGF-1.^{1,23,26} A evidência mais contundente surgiu de dois estudos com rastreamento colonoscópico periódico repetido após o exame inicial quando todos os pólipos visíveis foram removidos.^{3,21} O desenvolvimento de novos adenomas era significativamente encontrado associado aos níveis séricos de GH e IGF-I. Hiperproliferação epitelial dentro das criptas colônicas é o estágio preliminar na formação do adenoma colônico. Este tem sido demonstrado estar aumentado em pacientes com acromegalia e também parece ser proporcional aos níveis séricos de IGF-I. O efeito mitogênico e anti-apoptótico do IGF-I sugere que este fator de crescimento pode atuar como um promotor de tumor, bem como um estimulador carcinogênico. Outros mecanismos possíveis incluem alteração de secreção de ácidos biliares (ácido deoxicólico) implicados no desenvolvimento do câncer do colon e que estão aumentados em pacientes com acromegalia²⁷, suscetibilidade genética, alteração da imunidade celular, hiperinsulinemia, e aumento do comprimento do intestino, porém não há evidências convincentes que um mecanismo específico prevaleça.²⁸

Com relação ao comprimento do intestino grosso aumentado, pode ser formulada uma hipótese que em acromegalia, um número maior de células tronco intestinais são suscetíveis a mutação, e assim o risco de uma transformação maligna pode ser maior. No entanto a maioria das explicações somente oferecem

evidências indiretas, e a expectativa da acromegalia como um modelo natural de carcinogênese colorretal não tem sido concretizado.²⁹

Entretanto, estas observações sobre as dimensões do intestino grosso são semi-quantitativas. Uma outra abordagem mais quantitativa é possível através do desenvolvimento de uma imagem endoscópica magnética (*MEI*), que permite a determinação dos comprimentos de diferentes segmentos do intestino grosso, tempo para alcançar vários pontos durante o trajeto, e a extensão e complexidade das alças intestinais.³⁰ Renehan et al., estudaram 25 pacientes acromegálicos submetidos a medições de vários parâmetros de comprimento do intestino e complexidade da formação das alças intestinais utilizando *MEI*, e as descobertas foram comparadas com 41 pacientes assintomáticos sem acromegalia que foram submetidos à CC para o rastreamento de câncer colorretal. O comprimento total do intestino grosso foi aumentado em 15%, e o tempo médio de procedimento foi vinte minutos maior em pacientes com acromegalia comparados com o grupo controle. No estudo a acromegalia também foi associada com o aumento do tempo necessário para alcançar o ceco, e maior complexidade das alças pélvicas. O autor concluiu que a acromegalia é associada com um comprimento aumentado do intestino grosso e com maior complexidade das alças intestinais tornando a colonoscopia desafiadora, e teoricamente aumentando o risco de complicações sérias. Além do que estes pacientes devido ao maior tempo de trânsito colônico podem tornar o preparo padrão do intestino inadequado. Enquanto as complicações relacionadas à colonoscopia são incomuns, há um aumento no risco individual com repetidas intervenções e dificuldades técnicas.

Os pacientes com acromegalia podem beneficiar-se com a colonoscopia de rastreamento, porém há necessidade de se avaliar os riscos e benefícios antes de formular uma estratégia de rastreamento.^{31,32,33}

A complicação relacionada à colonoscopia mais temida é a perfuração, ocorrendo numa razão de aproximadamente 1 em 800 – 1000 pacientes^{34,35,36} e os pacientes com esta complicação, acima de 50% necessitam intervenção cirúrgica com concomitante aumento de morbidade^{36,37,38}. Por sua vez, o risco de perfuração depende se polipectomia e/ou biópsia é realizada,³⁷ experiência do

endoscopista,³⁴ e, em teoria (geralmente aceita), do comprimento do intestino grosso, dificuldades técnicas, e o tempo utilizado para fazer o procedimento.³⁹ Estudos em pacientes com acromegalia comentam que: (I) a colonoscopia é tecnicamente difícil;^{1,2,3,22} (II) o tempo de trânsito do intestino grosso é prolongado;²⁷ e (III) em um estudo de enema com bário preliminar, o comprimento e a circunferência do intestino foram aumentados.⁶

Decisões relacionadas à política de colonoscopia devem também avaliar potenciais riscos e benefícios. O risco de morte relacionado à colonoscopia para população normal é de 1 em 10.000 exames.³⁹ Em acromegálicos a taxa de morte relacionada com o procedimento pode estar tão alta quanto 1 em 2898 procedimentos. Colocados juntos a taxa de risco/benefício é alta, como que para cada 5 mortes prevenidas por rastreamento colonoscópico em acromegálicos, existe um risco teórico de 1 morte devido ao procedimento de investigação.³³

Estes fatores tornam a colonoscopia um procedimento tecnicamente mais desafiador nos casos de acromegalia, com um concomitante risco teoricamente maior de sérias complicações. Estas observações devem ser consideradas no desenvolvimento de uma estratégia de rastreamento de neoplasia colorretal em pacientes com acromegalia.

2.2 COLONOGRRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA - CTC

A colonografia tomográfica computadorizada ou “colonoscopia virtual” é uma técnica em rápido desenvolvimento para obtenção de imagens do intestino grosso. Ela pode apresentar grandes vantagens sobre a colonoscopia convencional para a realização de rastreamento do câncer colorretal devido à sua natureza pouco invasiva e à não necessidade de sedação ou tempo para recuperação (Tabela 2). Algumas das características de desempenho da CTC publicadas são boas, com uma sensibilidade e especificidade maior que 90%, especialmente em populações de alto risco, mas menos impressionantes em

grupos de risco médio e em centros com menos experiência com a técnica. Nos últimos 10 anos, tem havido inúmeros avanços na técnica com CTC, que apresentam possibilidades de melhorar a precisão do teste. Os *scanners* de CTC modernos podem obter cortes de imagens bem finas num período de tempo curto com exposição de baixa radiação. Os pesquisadores estão desenvolvendo novos métodos eletrônicos de remoção de resíduo fecal e limpeza do colon para melhorar os índices de falsos positivos e negativos. As interpretações das imagens podem agora ser aperfeiçoadas com um software de detecção de pólipos após reconstrução tridimensional (3-D) do lúmen do intestino, e os radiologistas estão recebendo treinamento específico para interpretar a CTC. Além disso, estudos das possibilidades de preparações colônicas não catárticas mostram resultados promissores e podem aumentar o nível de aceitação do procedimento por parte dos pacientes.

Tabela 2 – Vantagens e desvantagens de “rastreamento” com colonografia tomográfica computadorizada (CTC) versus colonoscopia convencional (CC)

Vantagens

- Segurança
- Sem sedação e tempo de recuperação
- Pode ser preferida pelos pacientes, e pode, portanto aumentar o aceite em relação ao exame
- Detecção de lesões extra-colônicas
- Pode ser realizada por um técnico e posteriormente interpretada por um radiologista

Desvantagens

- Sensibilidade maior que 90% ainda não comprovada
 - Exposição à radiação
 - Colonoscopia necessária para terapia se houver resultado positivo (segundo procedimento).
 - Custos no caso de descobertas extra-colônicas não significantes ou falsos positivos.
 - Número de pessoas capazes: pode não haver um número suficiente de radiologistas adequadamente treinados.
-

2.2.1 PROCEDIMENTO DE CTC

Atualmente, como na colonoscopia convencional, para obter imagens adequadas do lúmen do intestino, o colon deve ser limpo e distendido. Na prática atual, a maioria dos protocolos envolve uma limpeza intestinal completa e catártica. O colon é então insuflado, via um tubo retal ou com ar ambiente ou dióxido de carbono, de acordo com a tolerância do paciente, e insuflação adequada é confirmada com *scanner* simples do abdômen.

Embora nem todos os protocolos empreguem um relaxante suave muscular intravenoso (IV), Taylor et al. mostraram que os pacientes que receberam butilbrometo de hioscina previamente à insuflação do colon apresentaram uma distensão mais clinicamente adequada em todos os segmentos cólicos. Escaneamento tomográfico computadorizado helicoidal é realizado tipicamente com o paciente em posição de decúbito dorsal e posteriormente em decúbito ventral, para redistribuir o fluido residual e evitar o colapso do intestino.^{40,41} As imagens podem ser obtidas em aproximadamente 30 segundos. O tempo de permanência do paciente na sala de exame é geralmente de 15 minutos.⁴²

Diversos métodos para a interpretação das imagens com softwares comercialmente disponíveis podem ser usados. A maioria dos pesquisadores interpreta as imagens multiplanares bidimensionais (2-D) com imagens tridimensionais reconstruídas que são utilizadas para ajudar a diferenciar os pólipos de pregas normais. Outros investigadores utilizam interpretação tridimensional e a revisão de imagens bidimensionais para a solução dos problemas.⁴² Um procedimento de revisão normal pode envolver a combinação destes métodos. Tipicamente mais de 1.000 imagens são produzidas em um escaneamento. O tempo necessário para interpretação das imagens está em torno de 20-30 minutos.^{43,44}

2.2.2 CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO DA CTC

A sensibilidade para a detecção de pólipos individuais e a identificação de pacientes com pólipos é um parâmetro chave para a avaliação de desempenho da CTC como ferramenta de rastreamento da neoplasia colorretal. A sensibilidade para a identificação de cada pólipo individual (“base por pólipo”) é tipicamente um pouco menor do que a sensibilidade para identificar o paciente com pelo menos um pólipo (“base por paciente”). Alguns pesquisadores concordam que o resultado obtido pelo sistema por paciente é mais importante já que o objetivo é apenas identificar os pacientes que necessitam se submeter a uma colonoscopia.⁴⁵

As maiorias dos estudos que avaliam a CTC comparam-na a colonoscopia para a detecção de pólipos e câncer colorretal. Alguns pesquisadores têm reportado uma sensibilidade promissora, maior que 90% para a detecção de pólipos igual ou maior que 10 mm de diâmetro,^{8,41,44,46} enquanto outros reportam resultados ruins com a sensibilidade numa escala de 55-64%.^{47,48,49} A variabilidade no desempenho do teste é atribuída a uma metodologia de estudo diferente, por exemplo, a inclusão de uma população com pólipos, técnicas de CTC diferentes com a remoção de resíduos fecais através de limpeza eletrônica, experiência radiológica, uso de “leitura dupla” com a interpretação consensual dada por dois radiologistas, ou uma dependência primária da revisão da imagem tridimensional.

Há uma preocupação de que alguns estudos puderam mostrar resultados favoráveis através do recrutamento de uma população com pólipos e através da realização do estudo numa única instituição que apresenta o conhecimento da técnica. Em particular, as tentativas recentes de múltiplos centros^{47,49} causam preocupação sobre o quanto uma CTC pode realizar como uma ferramenta de rastreamento populacional.

Muitas das tentativas recentes levaram em conta o fato de que, enquanto a colonoscopia é uma prática padrão, ela reporta um índice de não diagnosticar 6% dos pólipos de 10 mm de diâmetro ou maiores que isso.⁵⁰ Para se ajustar a isto, reavaliação do cólon, durante a colonoscopia pode ser realizada.^{31,44,46,47,51}

Após a avaliação dos segmentos do colon estarem completa, o endoscopista recebe o laudo da CTC, e caso haja discordância entre os resultados a região é reexaminada. Assim, um índice de falsos negativos para a colonoscopia pode ser calculado e o índice de falsos positivos para a CTC pode ser determinado com mais precisão. Não é surpresa que a CTC realiza a detecção de pólipos grandes, maiores do que 10 mm, de uma forma melhor do que detecta pólipos de cerca de 5 mm de tamanho. A definição do que constitui um pólipo clinicamente importante em termos de tamanho e morfologia é muito importante para avaliar a precisão da CTC. Esta é uma área de debate ativo.⁴⁵

Investigações iniciais para avaliar a CTC e a CC, incluindo aquelas realizadas por Vining et al.,⁵² Hara et al.,⁵³ e Dachman et al.,⁵⁴ mostraram resultados promissores com relação à capacidade da CTC de demonstrar pólipos e cânceres colorretais. Sosna et al.⁵⁵ publicaram uma meta-análise, que incorporou estudos disponíveis de até julho de 2002 que incluíam 1.324 pacientes e 1.411 pólipos no total. Eles reportaram uma sensibilidade por paciente para pólipos de 6-9 mm e para pólipos de 10 mm ou maiores de 84% e 88% respectivamente. A sensibilidade para pólipos de 10 mm ou maiores foi de 95%. Estes autores apenas incluíram 14 estudos prospectivos que eles acharam que empregavam protocolos de alta qualidade. Eles excluíram os estudos que não usaram uma preparação colonoscópica completa para a CTC, se a CTC foi realizada em apenas uma posição, ou supina ou prona, se as imagens não foram revisadas tanto em duas quanto em três dimensões ou se a espessura dos cortes da imagem eram maiores que 5 mm.

Recentemente, estudos mais completos têm sido realizados em múltiplos centros.⁵⁶ Johnson et al.⁴⁸ publicaram um estudo relevante, de um único centro, envolvendo 703 pacientes. A prevalência reportada de 5% de pólipos maiores que 10 mm correspondem à prevalência esperada de uma população examinada. Eles empregaram um protocolo típico com uma preparação colonoscópica padrão, sem a utilização de contrastes fecais e as imagens foram avaliadas em duas dimensões com uma reconstrução 3-D para as áreas de interesse. Cada um dos três radiologistas tinha experiência de pelo menos 150 exames anteriores. Reavaliação do colon durante a colonoscopia não foi realizada, mas uma fita de

vídeo dos exames foi examinada para resolver as discrepâncias dos resultados entre a colonoscopia e a CTC. Os autores reportam que os três examinadores detectaram 34, 32, e 73% dos 59 pólipos de 10 mm ou maiores.⁴⁸ Quando as leituras foram realizadas por dois radiologistas, uma “leitura dupla”, a sensibilidade combinada foi de 64%. A especificidade para pólipos do mesmo tamanho variou de 95% a 98%. Os autores sugeriram que este resultado baixo pode ser atribuído à prevalência baixa de pólipos na população em estudo precipitando uma fadiga para o examinador com a revisão de mais de 1.000 imagens por paciente com poucos resultados positivos. Eles sugerem que pode ser possível reparar este tipo de erro com um software que pode ajudar a destacar a atenção do examinador para as imagens que são significativas. Embora a leitura dupla tenha ajudado o desempenho do teste, isto pode não ser disponível na prática clínica.

Pickhardt et al.⁴⁴ publicaram um estudo sobre 1.233 veteranos americanos assintomáticos em três centros médicos. Eles empregaram contraste fecal com subtração digital pós-aquisição da imagem de resíduos e fluidos fecais do lúmen. Diferente da maioria dos estudos, as imagens da CTC foram interpretadas primeiramente em três dimensões com uma interpretação bidimensional das imagens selecionadas. Todos os seis radiologistas tinham experiência de pelos 25 CTC e dois deles tinham realizado mais de 100 estudos. As sensibilidades por pólipo para a CTC com relação aos adenomas de pelo menos 6 mm, 8 mm, ou pelo menos 10 mm de diâmetro foram de 85,7%, 92,6%, e 92,2%, respectivamente. Os valores por paciente foram todos um pouco mais altos do que os resultados por pólipos. A sensibilidade para a colonoscopia convencional foi um pouco mais baixa do que a de CTC para pólipos de pelo menos 8 mm, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. A especificidade da CTC foi de 96% para adenomas de pelo menos 10 mm de diâmetro, 92,2% para os de pelo menos 8 mm de diâmetro, e 79,6% para os pólipos de pelo menos 6 mm de diâmetro. Os dois pólipos malignos encontrados foram detectados pela CTC, sendo que um deles não foi detectado pela colonoscopia convencional. Este estudo sugere que a colonografia tomográfica computadorizada pode ser altamente sensível e específica para a detecção de

adenomas, com um resultado pelo menos equivalente a colonoscopia quando a técnica é realizada por especialistas empregando contraste fecal, limpeza eletrônica do intestino e interpretação de imagens em tridimensionais.

Cotton et al.⁴⁷ realizou um estudo comparativo multicêntrico (nove centros nos Estados Unidos e um no Reino Unido) de 615 pacientes acima de 50 anos que passaram por uma colonoscopia indicada para a avaliação de sintomas ou um histórico de pólipos. Um protocolo padrão sem contraste fecal foi empregado e as imagens foram interpretadas primeiramente em duas dimensões com reconstrução tridimensional usadas para verificação de diagnóstico. As lesões de pelo menos 10 mm de diâmetro foram detectadas em 42 dos 615 pacientes. A sensibilidade para a identificação dos pacientes com pelo menos um pólipó igual ou maior que 6 mm de diâmetro foi bastante baixa: 39%. A sensibilidade foi um pouco maior, 55%, para a identificação de pacientes com lesões de pelo menos 10 mm de diâmetro. A CTC identificou 64% das lesões avançadas, aquelas com displasia de alto grau, componente viloso ou câncer. A especificidade foi acima de 90% para todas as lesões. Este estudo foi criticado por incluir radiologistas inexperientes com a técnica de CTC e potencialmente usando técnicas de interpretação não atuais⁵⁶. Os radiologistas foram solicitados a realizar apenas 10 procedimentos de CTC antes de participar do estudo. Para dar mais suporte ao argumento de que a experiência influencia os resultados, os autores notaram que o centro que recrutou o maior número de participantes (n=184) reportou uma sensibilidade muito maior (82%) do que os outros centros para a detecção de lesões maiores do que 10 mm. Os autores também sugeriram melhorias na sensibilidade com uma posterior re-interpretação das imagens tridimensionais, no formato "*fly-through*".

Rockey et al.⁴⁹ publicaram um estudo multicêntrico recente de 614 pacientes americanos recrutados com uma história de testes positivos para sangue oculto nas fezes, hematoquezia, anemia por deficiência de ferro, ou um histórico familiar de câncer de colon. Os pacientes foram avaliados através de enema de bário com ar, CTC, e colonoscopia. Eles foram submetidos a um protocolo de CTC convencional sem contraste fecal e primeiramente com análise de imagens bidimensionais. Aproximadamente 10% dos pacientes tiveram uma

lesão de pelo menos 10 mm de tamanho detectada e 72% destas lesões eram ou um adenoma ou um câncer. Nos estudos por paciente, as sensibilidades para o enema de bário, CTC e colonoscopia para lesões de 10 mm ou maiores foram de 48%, 59% e 98% respectivamente. As especificidades correspondentes foram de 90%, 96% e 99%. Os autores comentaram sobre as razões potenciais dos seus resultados, diferentes das razões apresentadas por Pickhardt et al.,⁴⁴ eles reconhecem que a experiência do profissional que faz a interpretação é importante para o resultado, mas eles reportam que os profissionais menos experientes de fato realizaram uma interpretação melhor do que a dos profissionais com mais experiência, possivelmente devido ao treinamento feito antes do estudo para aqueles com menos de 50 casos. Eles também observaram que eles tinham se apoiado na interpretação primeira de imagens bidimensionais e que a discussão sobre se uma interpretação inicial tridimensional é superior ainda necessita de maiores esclarecimentos. Eles enfatizaram que enquanto seu protocolo para CTC (preparação, scanner CT, software) diferenciou do protocolo empregado por Pickhardt et al.,⁴⁴ ele foi muito similar ao que é usado atualmente pela maioria dos clínicos.

2.2.3 ACHADOS EXTRA-COLÔNICOS POR CTC

A CTC não apenas identifica lesões intra-luminais, mas também patologias extra-colônicas. Nem todas as patologias identificadas terá significado clínico, mas elas podem levar às investigações posteriores e podem ter implicações médico-legais. Num estudo com 681 pacientes submetidos à CTC sem contraste IV,⁵⁷ descobertas extra-colônicas foram reportadas em 69% dos pacientes, 10% deles com “descobertas de alta importância” (grande aneurisma, massas, nódulo pulmonar, grandes nódulos linfáticos, parasitas), 27% com “descobertas de importância média” (massa adrenal pequena, pseudocisto pancreático, aumento uterino, calcificação arterial coronária), e 50% com “descobertas de pouca importância” (granuloma, calcificação vascular,

diverticulose, cistos, hérnia). Embora o custo das radiologias que se seguiram fosse alto, as intervenções médicas ou cirúrgicas ocorreram em apenas 1,3% dos pacientes. Hara et al.⁵⁸ reportaram descobertas extra-colônicas de alta importância em 30 dos 264 pacientes (11%) e seis deles foram submetidos à cirurgia (carcinoma de célula renal, aneurisma da aorta abdominal, pneumotórax, e hérnia inguinal). Pickhardt et al.⁴⁴ reportaram descobertas extra-colônicas de importância clínica em 4,5% dos 1.233 pacientes. Foi demonstrado câncer extra-colônico em 0,4% dos casos (linfoma, de pulmão, ovariano, ou carcinoma de célula renal). Esta questão de descobertas acidentais precisa ser levada em conta ao considerar os custos, benefícios e riscos da CTC. Foi observado que com o uso de protocolos com doses de baixa radiação, especialmente sem contraste IV, a resolução extra-colônica pode não ser tão boa e, portanto a frequência das patologias reportadas e não observadas pode variar.⁵⁷

2.2.4 INDICAÇÕES PARA A CTC

A CTC tem sido considerada uma ferramenta com grande potencial para contribuir no rastreamento de neoplasia colorretal em pacientes assintomáticos. Alguns pesquisadores defendem o uso diagnóstico para a CTC em certos pacientes sintomáticos, tais como os idosos, que podem não tolerar um procedimento invasivo.⁵⁹ Assim como em pacientes com maior risco de complicações anestésicas e hemorrágicas. Outros estudos avaliaram o papel da CTC em pacientes com colonoscopia incompleta.⁹ Fenlon et al.⁸ e Neri et al.¹⁰ descobriram que a CTC era útil para identificar cânceres síncronos antes da cirurgia em pacientes que tiveram uma colonoscopia incompleta devido a um tumor obstrutivo distal. Este último grupo também observou que imagens feitas com contraste IV eram úteis para determinar a extensão dos problemas com a detecção de metástases do fígado. Taylor et al.⁶⁰ reportaram sobre o uso da CTC para pacientes com sintomas de câncer colorretal. Cinquenta e quatro pacientes com idade acima de 60 anos, com indicação de uma avaliação colorretal devido à

mudança de hábito intestinal, sangramento retal, anemia ferropriva, ou massa abdominal realizaram CTC antes da colonoscopia. Mais do que 50% destes pacientes tiveram patologias colorretais diagnosticadas, incluindo seis cânceres. A sensibilidade e a especificidade por paciente para a detecção de câncer e de pólipos de 10 mm ou maiores foi de 90% e 100%, com um caso de câncer não diagnosticado pela CTC. Os autores sugerem que a CTC pode ser uma ferramenta valiosa para rapidamente avaliar os pacientes sintomáticos e pode ter um benefício adicional de determinar a extensão dos tumores devido a sua capacidade de detectar patologias extra-colônicas. Alguns autores sugerem que as injeções de contrastes IV, que não fazem parte dos protocolos convencionais para CTC, podem ser importantes para pacientes que apresentam suspeitas clínicas de patologias extra-colônicas.^{10,61}

2.2.5 PREFERÊNCIA DOS PACIENTES

Assume-se que os pacientes preferirão a CTC ao invés da colonoscopia devido a sua natureza menos invasiva e a não necessidade de tempo de recuperação, porém esta informação apresenta evidências conflitantes.⁶² É esperado que a aceitação por parte do paciente com relação à CTC possa aumentar a sua concordância para o rastreamento de câncer colorretal. Diversos estudos enfocaram primeiramente a preferência dos pacientes⁵⁷ e alguns outros incluíram um questionário como parte do estudo com o objetivo de avaliar o desempenho técnico da CTC. Os resultados são potencialmente limitados pelo uso de questionários subjetivos e não validados. Gluecker et al.⁵⁷ reportaram que no geral os pacientes preferiram a CTC em relação à colonoscopia ou enema com bário. Taylor et al.⁶³ reportaram uma satisfação maior com a colonoscopia por parte dos pacientes comparada com a CTC, apesar de reportarem maior desconforto com a colonoscopia. Para 61% dos pacientes que expressaram uma preferência, significativamente mais pacientes (40 dos 55) disseram que a CTC era aceitável. Van Gelder et al.⁶⁴ reportaram que inicialmente os pacientes

preferiram a CTC devido a menor dor, mas a preferência diminuiu após 5 semanas e a presença de pólipos contribuiu para uma preferência por colonoscopia. Ristvedt et al.⁶² reportaram resultados favoráveis a colonoscopia em medidas de dor e embaraço, com aceitação geral semelhante para a CTC e a colonoscopia convencional. No seu estudo, quando questionados sobre sua preferência para uma testagem futura, 58% dos pacientes escolheram a CTC. Cotton et al.⁴⁷ reportaram que não havia preferência maior pela CTC no seu estudo, com 46% preferindo a CTC, 41% preferindo a colonoscopia convencional, e 13% dos pacientes mostrando nenhuma preferência. Os pesquisadores notaram que o preparo intestinal foi a maior fonte de insatisfação e a aceitação da CTC por parte dos pacientes melhorará quando uma preparação não catártica for realizada.

2.2.6 APERFEIÇOAMENTO DA TÉCNICA DE CTC

Um teste de rastreamento ideal, com baixo risco e preciso, e aceitável pelos pacientes. A literatura descreve que a CTC pode melhorar nestes aspectos. Um melhor preparo intestinal com contraste fecal e retirada digital de material fecal do lúmen (limpeza eletrônica) pode substancialmente melhorar a precisão do teste. Além disso, o desenvolvimento da preparação não catártica tornará o procedimento mais fácil para os pacientes. As imagens podem ser obtidas alterando o “pitch”, a colimação e a corrente do tubo para melhorar a qualidade da imagem e ao mesmo tempo diminuir a exposição à radiação. A interpretação das imagens poderá ser melhorada com a evolução do software, a detecção auxiliada por computador (CAD), e treinamento especializado em CTC. Todas estas áreas estão sendo ativamente exploradas e a literatura sobre estas evoluções encontra-se resumida abaixo:

Contraste Fecal, Limpeza Eletrônica, e Protocolo Não Catártico

Tem havido grandes avanços quanto ao preparo do intestino para a CTC. Pesquisadores têm demonstrado bons resultados com agentes de contraste orais para a remoção de material intestinal. Além disso, estudos mostram que com contraste fecal, preparo catártico adicional pode não ser necessário. Resíduos fecais no cólon podem revelar falsos positivos ou negativos com a CTC, escondendo ou imitando um pólipó. Bário diluído ingerido oralmente ou um meio de contraste iodado podem ser administrados antes da colonografia por tomografia computadorizada para retirar fluidos residuais ou conteúdo fecal. Tais agentes de contraste oral são altamente atenuantes para raios X, de tal forma que o resíduo fecal aparece branco. Conteúdo intraluminal com opacidade pode ser identificado visualmente com uso de software específico.

Diversos grupos investigaram a possibilidade de realizar CTC com uma preparação livre de laxantes, a assim chamada “CTC sem preparo”.^{43,65,66} Os pacientes comem e bebem normalmente ou são solicitados a manter dietas com baixos resíduos e administração em múltiplas doses de contraste oral num período de 24-72 horas antes da CTC. A análise das imagens pode ser realizada após a “retirada” do resíduo fecal com grau de atenuação alto do lúmen colônico²⁹ ou com um software de subtração específico.^{67,68} Os resultados são encorajadores, particularmente para a detecção de lesões com 10 mm ou maiores. Por exemplo, Callstrom e seus colegas detectaram 80% e 100% dos pólipos com 10 mm ou maiores em 22 pacientes preparados com ingestão oral de 1.5 litros de bário divididos em doses a serem ministradas por 48 horas.²⁹

Lefere et al. usaram contraste fecal num grupo de 50 pacientes que foram submetidos à colonografia por CT após uma dieta com baixo resíduo e um regime para redução de purgação (dose única de citrato de magnésio com pastilhas e supositórios de bisacodil).⁶⁹ Os pacientes ingeriam três doses de 250 ml a 2,1% de sulfato de bário um dia antes da CTC. A sensibilidade geral para a CTC foi de 77% para todos os tamanhos de pólipos e 100% para os pólipos maiores que 10 mm. Em comparação com o grupo controle que passaram por uma preparação completa, os pacientes que fizeram o uso de contraste reportaram significativamente menores perturbações de sono, náusea, e desconforto. Apesar

disto, as respostas quanto à vontade de se submeter de novo a um teste não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos.

Em outro estudo, Iannaccone et al.,⁴³ prescreveram 200 ml de Gastrografina (*Shering, Berlin*) a 203 pacientes por 48 horas combinando uma dieta com baixas fibras. Nenhuma preparação catártica foi administrada. O sucesso de contraste foi considerado excelente em 98,5 % dos pacientes. Eles reportaram 95,5% de sensibilidade para a detecção de pólipos de pelo menos 8 mm de diâmetro. Notavelmente, 10% dos pacientes reportaram reações adversas devido ao contraste fecal incluindo diarreia, cólicas abdominais, náusea, ou vômito. Isto pode ser devido ao efeito catártico da própria Gastrografina. Apesar disto, 79,8% dos pacientes preferiu contraste fecal à preparação catártica do intestino (2 Litros de polietileno glicol) ministrada antes da colonoscopia e 61% dos pacientes manifestaram uma futura preferência para a CTC em relação à colonoscopia convencional.

O refinamento do software computacional para a retirada digital de conteúdos intestinais está sendo feito. Os pacientes que fizeram contraste fecal podem ser eletronicamente limpos com os conteúdos do intestino opacificados retirados após a aquisição das imagens.⁷⁰ Os artefatos criados devido à limpeza intestinal digital são descritos particularmente na interface ar-mucosa e podem simular lesões.^{42,66,67} Fezes não contrastadas não serão retiradas e podem camuflar ou imitar neoplasias enquanto as estruturas normais, tais como pregas haustrais podem ser inadvertidamente removidas pelo processo de retirada.⁶⁶ Conseqüentemente é freqüentemente necessário revisar tanto as imagens subtraídas quanto as não subtraídas e utilizar as estratégias de interpretação convencionais tais como a correlação detalhada de posições de decúbito dorsal e ventral.^{8,60,71} Entretanto, a CTC sem preparo parece ser bem promissora e estudos em escala maior para o rastreamento populacional estão sendo feitos. Refinamentos nos softwares são inevitáveis e muitos dos problemas técnicos já estão sendo solucionados.^{67,70}

A capacidade de realizar a CTC com purgação reduzida ou nenhuma purgação, e ao mesmo tempo mantendo uma precisão de diagnóstico aceitável, tornaria a técnica uma proposta mais atraente para o rastreamento populacional,

especialmente sob a perspectiva dos pacientes. Um protocolo de CTC não catártico também tiraria a pressão dos endoscopistas já que a colonoscopia para os pacientes com lesão encontradas na CTC necessitaria ser realizada após o preparo do intestino num dia diferente.

2.2.7 INTERPRETAÇÃO DE IMAGENS BIDIMENSIONAIS VERSUS TRIDIMENSIONAIS

Foi sugerido que pólipos pequenos, especialmente aqueles localizados nas pregas colônicas, podem não ser detectados numa interpretação com imagens tridimensionais. O software que permite a reconstrução de imagens tridimensionais do lúmen intestinal pode melhorar o desempenho do teste, mas poderia aumentar o número de imagens a serem interpretadas e o tempo de interpretação. Alguns pesquisadores estão preocupados que a reformatação tridimensional pode levar a interpretação errônea do resíduo fecal ou as estruturas normais como pólipos.⁷¹ Outros autores têm sugerido que a interpretação primária tridimensional com a resolução dos problemas em análise de imagem bidimensional pode oferecer uma maior sensibilidade do que a interpretação somente bidimensional.^{42,47} Pickhardt et al.⁷² também observaram que os resultados variam dependendo do software usado para gerar as imagens tridimensionais. Macari et al. descobriu que a interpretação de imagens bidimensionais com a resolução dos problemas com imagens tridimensionais produzia os mesmos resultados como quando se utilizava o caminho inverso, mas demorava menos tempo. Hoppe et al.⁷³ também concluiu que a sua técnica em 3-D não era melhor que a interpretação axial, mas exigia mais tempo de interpretação (36,8 minutos versus 29,2 minutos). Interessantemente, Cotton et al.⁴⁷ comentaram que uma re-interpretação posterior das imagens em um formato tridimensional “*fly-through*” aumentava a sensibilidade da CTC no seu estudo.

A melhor estratégia não é clara, mas parece envolver uma combinação dos formatos bi e tridimensionais.⁷¹

2.2.8 CTC UTILIZANDO DETECÇÃO DE PÓLIPOS AUXILIADA POR COMPUTADOR

Há implicações significantes em relação ao potencial humano necessário para a interpretação de inúmeras imagens de CTC geradas por qualquer programa de rastreamento. Por exemplo, se rastreamento com CTC a cada 5 anos fosse introduzido no Reino Unido para as pessoas entre 50 e 69 anos, mais de 200 radiologistas extras seriam necessários para atender a demanda. A necessidade de uma avaliação rápida e precisa de dados gerados com a CTC tem estimulado interesse na detecção de lesões auxiliada por computador (*CAD*). A tecnologia com *CAD*, portanto, tem como objetivo reduzir o tempo que os radiologistas usam e manter a sensibilidade perante um alto número de pessoas que precisam ser rastreadas para a detecção de pólipos colorretais.⁷⁴

Os profissionais experientes em CTC usam muitos critérios para detectar e caracterizar as lesões colônicas.^{48,56,75} Os formatos das lesões, atenuações, texturas, mobilidade, e localização são todos os aspectos importantes para distinguir entre neoplasia, anatomia colônica normal, ou conteúdos intestinais residuais.

A maioria das técnicas com *CAD* depende principalmente dos índices de formas para identificar as lesões,^{76,77,78} baseados na observação de que a maioria dos pólipos são protuberâncias arredondadas dentro do lúmen colônico. Outras têm usado características de realce após o meio de contraste IV como meio de identificação das lesões.⁷⁹ Muitos arranjos também incluem análises baseadas na atenuação interna da lesão avaliada numa tentativa de reduzir falsos positivos devido a um resíduo fecal; a presença de heterogeneidade ou ar pode sugerir que a lesão é resíduo fecal.^{74,80}

As primeiras publicações sobre *CAD* concentraram-se na descrição técnica^{77,78} e tem havido relativamente poucos estudos reportando uma implementação clínica.

Um trabalho recente tem demonstrado uma propensão dos radiologistas de incorretamente descartar pólipos reais detectados pela *CAD*, e assim potencialmente reduzir a eficácia da detecção combinada do radiologista e da *CAD*.⁸¹ O software de *CAD* não substituirá o radiologista. Entretanto, ele deve significativamente reduzir o número de imagens que precisarão uma interpretação cuidadosa.

2.2.9 ANÁLISE CUSTO-EFICÁCIA DA CTC

Poucos artigos sugerem que o rastreamento para neoplasia colorretal com CTC pode ser uma estratégia de custo-efetividade, mas a análise depende do custo da CTC, sua precisão e a concordância do paciente com o rastreamento.^{82,83} O modelo Markov descrito por Sonnemberg et al.⁸³ sugeriu que a CTC seria mais custo-efetivo do que a colonoscopia se ela tivesse um índice de 15-20% de aceite ou se o seu custo fosse metade do custo da colonoscopia. Ladabaum et al.⁸² construiu um modelo comparando o custo-eficácia da CTC com relação à colonoscopia em diferentes níveis de sensibilidade da CTC. Eles concluíram que se a CTC tivesse um desempenho favorável como descrito por Pickhardt et al., e se o custo da CTC fosse 60% menor do que o custo da colonoscopia, então a CTC poderia ser uma estratégia de rastreamento eficaz. Os autores notaram que quando o relatório foi escrito o custo da CTC foi comparável ou um pouco maior do o custo da colonoscopia como rastreamento.⁸² A aceitação antecipada por parte do paciente para uma CTC, especialmente se um preparo intestinal não catártico for empregado, também coloca a CTC numa posição que pode resultar num aceite melhor com orientações de rastreamento colorretal do que os aceites conseguidos atualmente.

O impacto que esta implementação de CTC em larga escala terá sobre a demanda da colonoscopia tem sido debatido. Hur et al.⁸⁴ sugerem que o impacto depende do limiar escolhido para o tamanho do pólipo, mas no geral, o número de colonoscopias realizadas deve diminuir se a CTC for usada como primeira ferramenta de rastreamento. De acordo com seu modelo, um limiar no tamanho de pólipos de 6 mm geraria quatro vezes mais colonoscopias do que se um limiar de pólipos de 10 mm para CTC levasse à uma colonoscopia. O limiar no tamanho dos pólipos que levasse a uma colonoscopia tem um grande impacto no custo do rastreamento.

Ao considerar como que um rastreamento com CTC pode ser implementado, a definição de “lesão significativa” deve ser estabelecida. Remover todos os pólipos, independente do seu tamanho e histologia, e realizar biopsias de cânceres antes da operação, resultaria numa demanda por colonoscopia maior do que se o limiar fosse de pólipos com 10 mm. A probabilidade de que um pólipo menor que 6 mm de tamanho seja maligno é insignificante; além disso, cerca de 50% destas lesões pequenas não serão adenomatosas. Apesar disto, os médicos e os pacientes podem não estar querendo protelar a polipectomia para as lesões pequenas encontradas durante a CTC.⁸⁵ Não é claro como o custo dos testes de investigação de pólipos deixados “*in situ*” afetarão o modelo de rastreamento. Parte deste assunto, como resumido por Van Dam et al.⁴⁵ é que a tecnologia não acompanha a nossa compreensão sobre a biologia e a história natural dos pólipos pequenos. Nós somos capazes de detectar pequenos pólipos de uma forma não invasiva, mas não estamos certos sobre o que deve ser feito a respeito deles.

Em publicação recente Kim et al.,⁸⁶ realizaram rastreamento com CTC em 3.120 pacientes comparados com CC em 3.163 pacientes do grupo de risco para neoplasia colorretal. No grupo da CC foram feitas 2.434 polipectomias, isto é, todos os pólipos detectados foram ressecados. Houve relato de 7 perfurações colônicas. Nos pacientes submetidos à CTC foi estabelecido que seriam ressecados apenas os pólipos acima de 6 mm. Nesta categoria identificou-se 561 que foram ressecados. Neste grupo não houve complicações. Os autores concluíram que os resultados da CTC na detecção de neoplasia avançada é

similar quando comparada com a CC. E sugerem que o rastreamento seja realizado primeiro com a CTC e se necessário com posterior CC terapêutica.

Sosna et al.,⁸⁷ analisaram a porcentagem de perfuração colônica em 11 centros médicos no período de janeiro de 2001 até dezembro de 2004, com 11.870 CTC realizadas, e encontraram 7 relatos de perfuração em adultos com média de idade de 77 anos, sintomáticos submetidos a avaliação colorretal através da CTC. Possíveis fatores que contribuíram para esta complicação foram hérnia inguinal esquerda em 4 casos, diverticulose severa em 3 casos e 1 carcinoma obstrutivo.

Baker et al.,⁸⁸ destacam que o “CAD”, sistema de captura automática de pólipos por computador pode melhorar a sensibilidade do método independente da experiência do examinador e reduzir o tempo necessário para leitura do exame. Rockey et al.,⁸⁹ complementa esta idéia e apresenta resultados semelhantes quando comparou a análise do exame feita por um gastroenterologista utilizando CTC com metodologia avançada e sistema “CAD” quando comparada com análise realizada pelo radiologista. Desta forma incluindo uma nova perspectiva de atuação também para os gastroenterologistas.

Portanto a Sociedade Européia de Radiologia Gastrointestinal (ESGAR), publicou recentemente através do grupo de Taylor et al.,⁹⁰ a realização de “hands-on” em cursos de treinamento em CTC e divulga que há CTC tem sido superior ao enema de bário e, que está havendo um consenso entre radiologistas e gastroenterologistas para uma maior aceitação da CTC.

3 OBJETIVOS

Geral

- Estudar a capacidade da CTC na avaliação colorretal de pacientes com acromegalia.

Específicos

- Verificar o desempenho da CTC para identificar pacientes com acromegalia portadores de pólipos e câncer colorretal: “Por Paciente”.
- Analisar as características dos pólipos colorretais detectados por CTC em pacientes com acromegalia: “Por Pólipo”.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

No período do mês de agosto de 2005 a abril de 2007, 21 pacientes portadores de acromegalia, encaminhados do Ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), foram estudados, prospectivamente, através de CTC e CC, para rastreamento de pólipos e câncer colorretal.

Entre os 21 pacientes com acromegalia, 12 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino, com idade média de 49 anos. O mais jovem com 35 e o mais velho 65 anos.

A CTC foi realizada em um único serviço, no CETAC – Centro de Tomografia Computadorizada de Curitiba – por radiologista, titulado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e com uma curva de aprendizado em CTC, realizado em 60 pacientes, praticada em outro estudo do mesmo grupo de pesquisa, pioneiro a nível nacional, com o objetivo de comparar a CTC e CC no diagnóstico de neoplasia colorretal em pacientes com fatores de risco para câncer colorretal. A CC foi executada na Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da UFPR.

O paciente após assinar o termo de consentimento (anexo 1), submeteu-se, primeiramente, a CTC e, no mesmo dia, aproveitando o preparo do cólon, foi realizado a CC. A colonoscopia era realizada sem o conhecimento prévio do resultado da CTC.

O relatório de conclusão da CTC (anexo 2) feito pelo radiologista era lacrado e o paciente encaminhado para a realização da CC. Após o término do procedimento endoscópico de todos os segmentos (anexo 3) realizou-se uma avaliação comparativa dos achados descritos nos dois métodos diagnósticos. Para segurança dos pacientes em caso de discordância entre os resultados dos exames realizava-se a análise dos segmentos necessários através de reavaliação

endoscópica imediata e nova interpretação da CTC com a emissão de relatórios após reconsiderações finais (anexo 4).

Em caso de impasse e para efeito de cálculos estatísticos decidiu-se estabelecer como referência as considerações finais da CC. Uma entrevista para avaliar a preferência dos pacientes sobre a CTC e CC foi aplicada após a realização dos exames (anexo 5).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 O EQUIPAMENTO DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A CTC foi realizada com Tomógrafo Helicoidal Multislice da marca GE modelo Light Speed Plus que captura e transfere os dados para uma estação de trabalho onde são avaliadas as imagens bidimensionais e reconstruída a imagem tridimensional, através de um software especializado modelo Navigator capaz de gerar a imagem virtual do reto e do cólon e permitir a análise intraluminal.



Figura 1 – Aparelho de tomografia computadorizada helicoidal multislice GE

4.2.2 O EQUIPAMENTO DE ENDOSCOPIA

A CC foi realizada com equipamento marca Olympus, modelo CV 160, acoplado a um sistema de vídeo com recepção de imagens geradas a partir de dispositivo chamado *charge coupled device (CCD)*, que, colocado na extremidade distal, produz imagens que digitalizadas são, posteriormente, reproduzidas em monitor de televisão.

4.2.3 INTERPRETAÇÃO DAS IMAGENS DE CTC E CC

Os dados da tomografia computadorizada foram transferidos para uma estação de trabalho onde são geradas imagens bidimensionais (axial, coronal, e sagital) e tridimensionais, através de algoritmos gráficos avançados. O radiologista interpretou o exame através de análise interativa entre as imagens.

As imagens obtidas na colonoscopia foram descritas pelo endoscopista responsável e, assim como os achados da CTC, o número, localização e diâmetro de todas as lesões detectadas foram registrados.

Na CTC o diâmetro de cada pólipó foi avaliado por uma régua eletrônica e na CC utilizou-se como referência de medida o comprimento da pinça de biópsia aberta estimado em 5 mm.

Para determinar a localização de cada lesão, a avaliação colorretal foi dividida em seis segmentos: reto, sigmóide, descendente, transverso, ascendente e ceco. E posteriormente analisadas como, cólon esquerdo (reto, sigmóide e descendente) e cólon direito (transverso ascendente e ceco).

A CC foi considerada incompleta quando por qualquer motivo o aparelho não conseguiu evoluir até o ceco, e a CTC quando pelo menos um segmento do cólon não pode ser adequadamente estudado.

Na CTC achados extra-colônicos também foram registrados.

Todas as imagens significantes foram fotografadas. Os dados da CTC foram também armazenados em CDs-ROM para análises subseqüentes.

4.2.4 SISTEMATIZAÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS

Para efeito de discussão os resultados deste estudo foram analisados de acordo com a capacidade da CTC em detectar pacientes acromegálicos portadores de pólipos colorretais, definida como etapa I (“Por Paciente”), e o desempenho do método na identificação de cada pólipo descrito pela CC, etapa II (“Por Pólipo”).

Os diagnósticos finais considerados após realização da CTC e CC foram de exames normais e presença de pólipos colorretais.

O exame foi considerado normal quando os contornos e diâmetros dos segmentos intestinais avaliados estavam dentro das dimensões normais ou na ausência de alterações compatíveis com lesões colorretais. Eram consideradas doenças as lesões elevadas, massas e estenoses.

Os pólipos conforme os diâmetros foram avaliados nas seguintes categorias:

- Pólipos menores que 10 mm
- Pólipos iguais ou maiores que 10 mm

O material obtido foi encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para o devido diagnóstico histológico das lesões encontradas.

4.2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de acromegalia recente, sem tratamento prévio, acromegalia não controlada, acromegálico com antecedente pessoal de pólipo colorretal e portadores de acromegalia que ainda não foram submetidos ao rastreamento de pólipos colorretais, selecionados com base nas seguintes referências:

- a) Pacientes com diagnóstico de acromegalia recente, sem tratamento prévio (manifestações clínicas, nadir de GH no TTOG >1 ug/L e/ou IGF-1 sérico com valores elevados para idade e sexo, presença de tumor hipofisário);
- b) Pacientes com acromegalia inadequadamente controlada após tratamento cirúrgico, radioterápico e/ou medicamentoso (GH basal ou médio $> 2,5$ ug/L ou nadir de GH no TTOG > 1 ug/L ou IGF-1 elevado para idade e sexo).
- c) Pacientes com acromegalia não controlada (doença clinicamente ativa com GH basal ou médio $> 2,5$ ug/L e nadir de GH no TTOG >1 ug/L e IGF-1 elevado para idade e sexo).
- d) Pacientes portadores de acromegalia controlada que não tenham realizado avaliação colorretal ou com mais de 5 anos do último exame de colonoscopia.

4.2.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes acromegálicos com colites agudas de qualquer origem, diverticulite, peritonite, cirurgias abdominais recentes, obstrução intestinal, abdômen agudo de qualquer etiologia, ressecções intestinais em cólons, colostomias, pacientes acromegálicos que já foram submetidos recentemente à colonoscopia, e todos aqueles pacientes que recusaram assinar o termo de consentimento de participação no estudo.

4.2.7 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes foram informados dos propósitos do estudo, e incluídos apenas os que consentiram por escrito (termo de consentimento, anexo 1). Os pacientes ficaram livres para abandonar o estudo assim que

desejassem. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Protocolo CEP/HC 941.171/2004-10).

4.2.8 TÉCNICA DE CTC

O preparo do intestino para o exame de CTC foi o mesmo recomendado para CC, utilizado no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da UFPR e orientado pela equipe de enfermagem.

A técnica e interpretação da CTC foram estabelecidas de acordo com protocolos convencionais^{60, 85}.

Após limpeza do intestino, inicialmente foi realizada a distensão do cólon por insuflação retrógrada com ar atmosférico através de uma sonda retal. O paciente é primeiramente colocado em posição de decúbito dorsal. Uma imagem é obtida para checar se a distensão do cólon está adequada. Adição de ar era complementada caso houvesse distensão inadequada do cólon.

A seguir é realizada a tomografia computadorizada do abdômen total e pelve durante uma pausa respiratória de aproximadamente 30 segundos, para ser possível visualizar o cólon na sua totalidade e reduzir as possibilidades de artefatos de imagens.

O mesmo procedimento é executado com o paciente em decúbito ventral, pois a possibilidade de resíduos no colon ou segmentos intestinais pouco distendidos em uma posição freqüentemente mostrarão mudança do material retido ou melhora da distensão na posição oposta.

As imagens foram obtidas com o uso de colimação de 5 mm e incremento de 2.5 mm, velocidade de 6,25 mm por Segundo a 110 mA e 110 KV.

Os dados foram transferidos para uma estação de trabalho, onde as imagens então foram analisadas pelo radiologista. Imagens bidimensionais ampliadas são avaliadas, bem como imagens tridimensionais. Subseqüentemente, com os recursos do software, é realizada a navegação por

dentro da luz do cólon através de imagens multiplanares. Essa avaliação foi realizada no sentido anterógrado e retrógrado para não passar despercebidas pequenas lesões polipóides que poderiam estar ocultas entre as haustrações. A média de tempo ocupada pelo paciente na sala de exame era de 15 minutos, incluindo a insuflação do colon e aquisição de imagens do abdômen e pelve. A interpretação da CTC pelo radiologista na estação de trabalho durava em média 40 minutos.

Concluído o exame e após emissão de relatório o paciente era então encaminhado, no mesmo dia, para realização da CC.



Figura 2 – Análise de imagens bi e tridimensionais

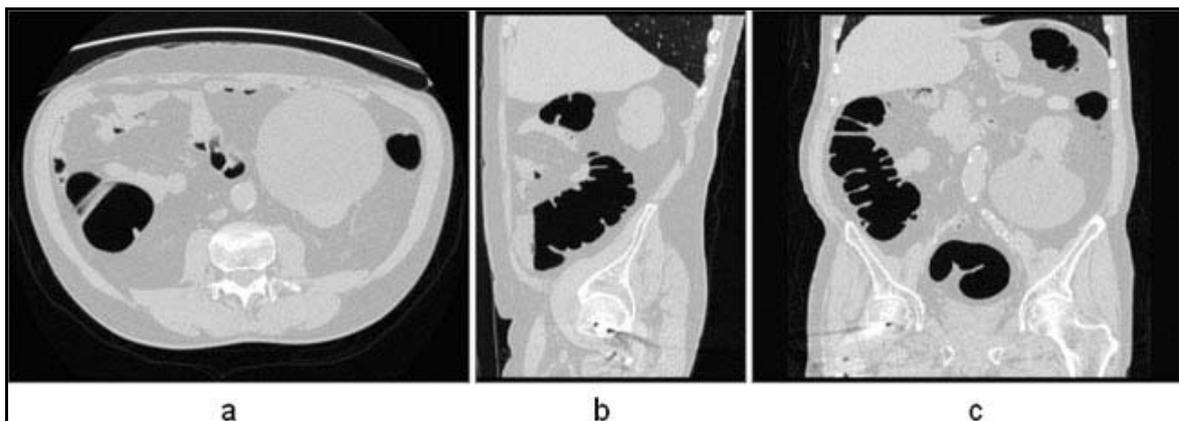


Figura 3 – Imagens tomográficas do cólon: corte axial (a); reconstruções sagital (b); e coronal (c)

4.2.9 TÉCNICA DE CC

Preparo do Cólon

Dieta líquida e pastosa sem resíduos por um período de 48 horas com injesta oral de 1 litro de solução de manitol a 20% mais a mesma quantidade de água administrada cerca de pelo menos 12 horas antes do exame.

Sedação e Técnica de inserção

Os pacientes foram submetidos ao procedimento de colonoscopia sob sedação consciente com o uso de benzodiazepínicos e derivados opiáceos conforme protocolo já estabelecido no Serviço de Endoscopia Digestiva do HC/UFPR.

Inicialmente o paciente foi posicionado em decúbito lateral esquerdo, executando-se um exame digital do ânus e reto que pode evidenciar alguma dificuldade para introdução do colonoscópio, passando-se imediatamente a progressão do aparelho para o exame das regiões do reto, sigmóide, descendente, transversa, ascendente e ceco.

Completada a inserção do colonoscópio ao ponto mais proximal possível de ser alcançado, iniciou-se a lenta retirada e cada segmento foi atentamente avaliado, tendo em vista diminuir ao máximo as áreas cegas dos cólons ao exame endoscópico.

Os pólipos diagnosticados foram registrados em filmes fotográficos.

4.2.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Sendo a acromegalia doença pouco freqüente em nosso meio, trabalhamos com uma amostra de conveniência, incluindo todos os pacientes elegíveis do Serviço de Neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas da UFPR e Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

A análise estatística compreendeu o cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, negativo e acurácia da CTC relativos ao número de pacientes com acromegalia portadores de pólipos colorretais, estágio I (“Por Paciente”), e também de acordo com a quantidade de lesões polipóides diagnosticadas, estágio II (“Por Pólipo”), considerando-se os diâmetros dos pólipos detectados através da CTC e CC. Os cálculos estatísticos foram realizados conforme Tabela de Análise de Contingência que pode ser encontrada no site www.statpages.org/ctab2x2.html que usa como referência o livro de Bernard Rosner, Fundamentals of Biostatistics, 6 th Ed, 2006.

5 RESULTADOS

Em 2 pacientes a CC foi incompleta . No primeiro, o exame foi realizado até o colon transversal, e no segundo o colonoscópio progrediu somente até o ângulo esplênico do colon, devido a dificuldades técnicas. Nestes dois casos a CTC foi completa para avaliação de todos os segmentos colônicos.

Etapa I (“Por Paciente”):

Quando foi considerada a capacidade da CTC em diagnosticar portadores de pólipos colorretais de qualquer diâmetro, conforme podemos observar na Tabela -3, 9 dos 21 acromegálicos apresentaram pólipos, sendo que desses 9 pacientes, 8 foram detectados pelo método CTC, havendo 1 falso negativo e dos 12 que não apresentavam pólipos, 9 foram reconhecidos pela CTC, havendo 3 caso de paciente com diagnóstico falso positivo.

Tabela 3 – Cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e acurácia da CTC de acordo com a distribuição do número de pacientes com acromegalia que apresentaram pólipos de qualquer diâmetro detectados através dos dois métodos.

		CC		Total
		Pacientes com pólipos	Pacientes sem pólipos	
		+	-	
CTC	+	8 VP	3 FP	11
	-	1 FN	9 VN	10
Total		9	12	21

VP=verdadeiro positivo VN=verdadeiro negativo FP=falso positivo FN=falso negativo
CC=colonoscopia convencional CTC=colonografia tomográfica computadorizada

Sensibilidade (S) = 0,88 (95% IC: 0,65, 0,97)
Especificidade (E) = 0,75 (95% IC: 0,57, 0,81)
Valor preditivo positivo (VPP) = 0,72 (95% IC: 0, 53, 0,80)
Valor preditivo negativo (VPN) = 0,90 (95% IC: 0,68, 0,98)
Acurácia = 0,81 (95% IC: 0,60, 0,88)

Em relação ao número de pacientes com Acromegalia com pólipos iguais e maiores que 10 mm, observamos que dos 7 indivíduos que apresentavam pólipos desta dimensão, 6 foram detectados pelo CTC e dos 14 indivíduos que não apresentavam pólipos, somente 2 deles foi apresentado como portador de pólipo pela CTC. Encontrou-se nesta situação, 1 falso negativo e 2 falso positivos.

Entretanto na avaliação de acromegálicos com pólipos menores que 10 mm, 6 dos 21 pacientes apresentaram pólipos, sendo 4 foram detectados pelo método CTC. Os 15 acromegálicos que não apresentavam pólipos dessa dimensão somente 1 deles foi apresentado como portador de pólipo pela CTC. Encontrou-se nesta situação, 1 falso positivo e 2 falsos negativos.

Etapa II (“Por Pólipo”):

Análise da CTC baseado na identificação de cada pólipo colorretal, de acordo com o diâmetro, descrito pela CC.

Tabela 4 – Cálculo da sensibilidade (S) e especificidade (E) da CTC de acordo com o número de **pólipos ≥ 10 mm** de diâmetro detectados, através dos dois métodos.

		CC	
		Presentes	Ausentes
		Pólipos ≥ 10 mm	
		+	-
CTC	+	7	2
	-	2	12
Total		9	14

CC=colonoscopia convencional CTC=colonografia tomográfica computadorizada

Sensibilidade (S) = 0,77 (95% IC: 0,53, 0,91).

Especificidade (E) = 0,85 (95% IC: 0,69, 0,94).

Tabela 5 – Cálculo da sensibilidade (S) e especificidade (E) da CTC de acordo com o número de **pólipos < 10 mm** de diâmetro detectados, através dos dois métodos.

		CC	
		Pólipos < 10 mm	
		Presentes	Ausentes
		+	-
CTC	+	6 VP	1 FP
	-	4 FN	14 VN
Total		10	15

CC=colonoscopia convencional CTC=colonografia tomográfica computadorizada

Sensibilidade (S) = 0,60 (95% IC: 0.38, 0.68)

Especificidade (E) = 0,93 (95% IC: 0.78, 0.98).

Gráfico 1 – Comparação do número total de pólipos detectados pela CTC e CC nos pacientes com acromegalia

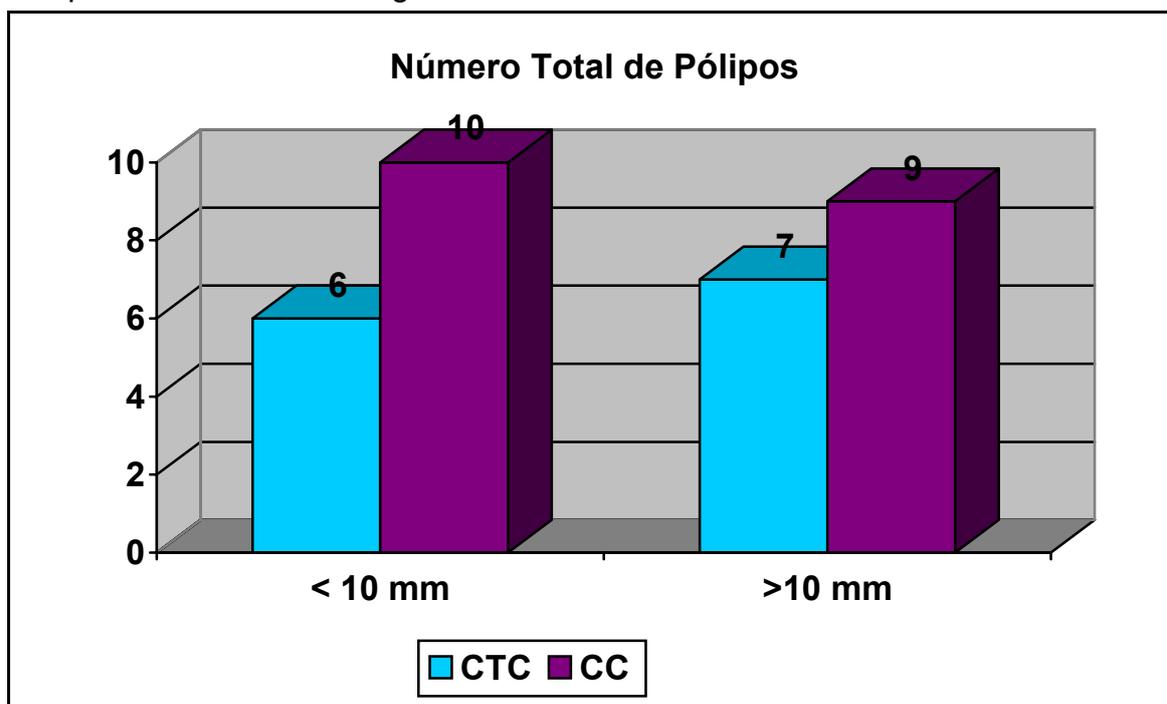


Tabela 6 – Resultados da análise histológica dos pólipos removidos na amostra de pacientes acromegálicos

Histologia das Lesões Colorretais				
	Total	Adenoma Tubular	Pólipos Hiperplásicos	Câncer Colorretal
	N = 19	N = 12	N = 06	N=1
Diâmetro				
< 10 mm	10	06	04	-
≥ 10 mm	09	06	02	1*

*Obs. Adenoma Túbulo-Viloso Colônico com foco de Adenocarcinoma Bem Diferenciado (Intramucoso e com o pedículo Livre de Lesão). (Figura 6)

Tabela 7 – Distribuição topográfica dos pólipos nos pacientes com acromegalia portadores de pólipos colorretais

DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DOS PÓLIPOS COLORRETAIS	
Localização	Número de pólipos
Cólon Direito	12
Cólon Esquerdo	7
Total	19

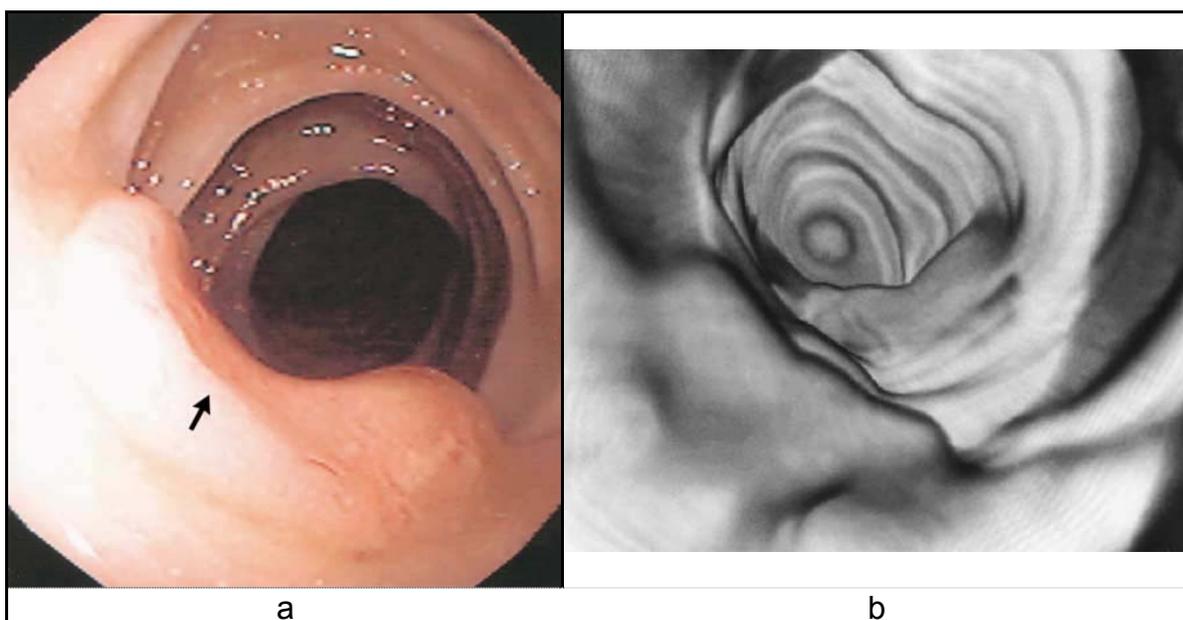
*Obs. Cólon Direito: Ceco, Ascendente e Transverso.
Cólon Esquerdo: Reto. Sigmóide e Descendente

Tabela 8 – Achados extra-intestinais diagnosticados por CTC nos pacientes acromegálicos

Achados extra-intestinais nos pacientes acromegálicos	Freqüências
Esteatose hepática	4
Ateromatose de aorta	3
Hemangioma Hepático	1
Hipertrofia Prostática	2
Colecistolitíase	2
Nefrolitíase	2
Mioma uterino	1

Tabela 9 – Preferências dos pacientes acromegálicos entre a CTC e CC.

Preferência entre CTC x CC: Opinião dos pacientes acromegálicos N=21
14(67%) preferiram a CTC
7(33%) preferiram a CC
16 dos 21 pacientes (76%) reclamaram do preparo intestinal

**Figura 4** – Paciente acromegálico portador de pólipos séssil em cólon descendente, pela CC (a) e CTC (b).

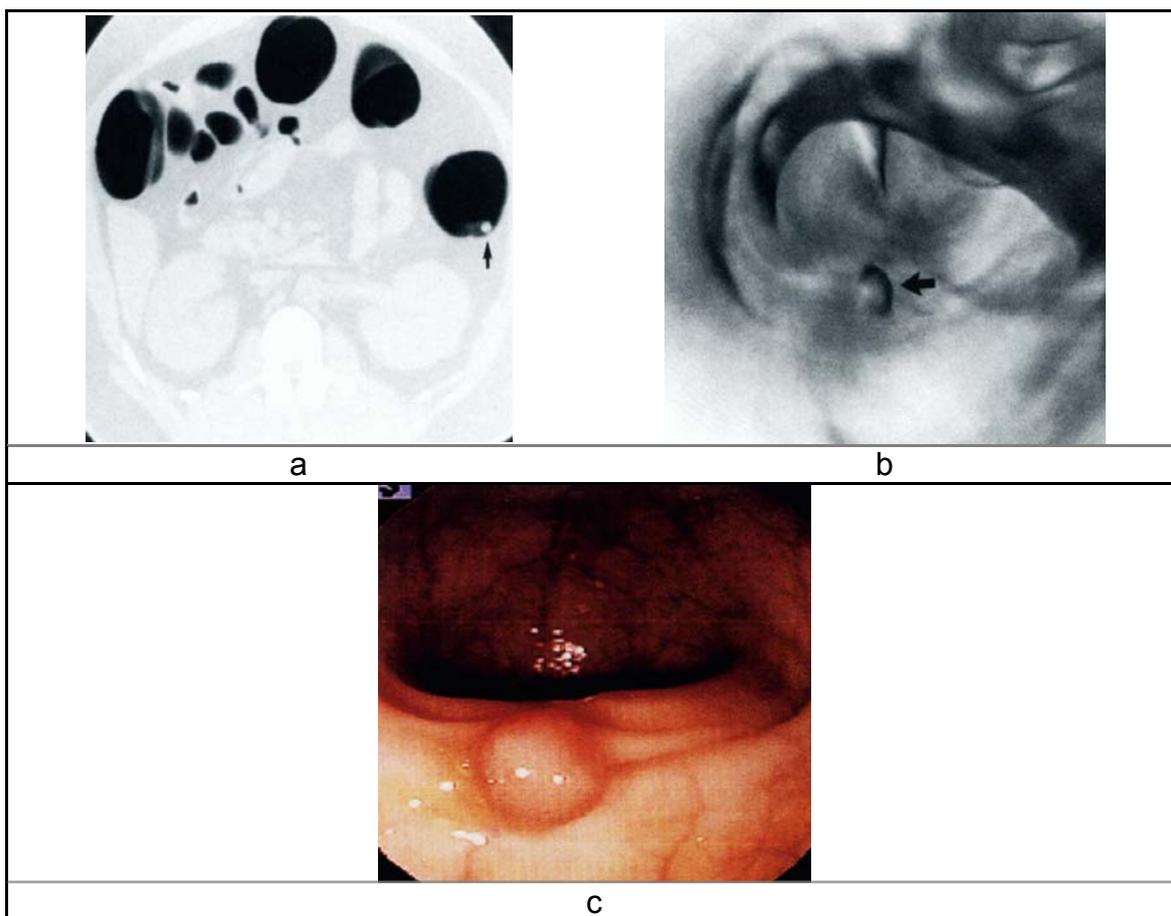


Figura 5 – Pólipo de cólon identificado pela CTC, imagem bidimensional (a) e tridimensional (b), e confirmado pela CC (c)

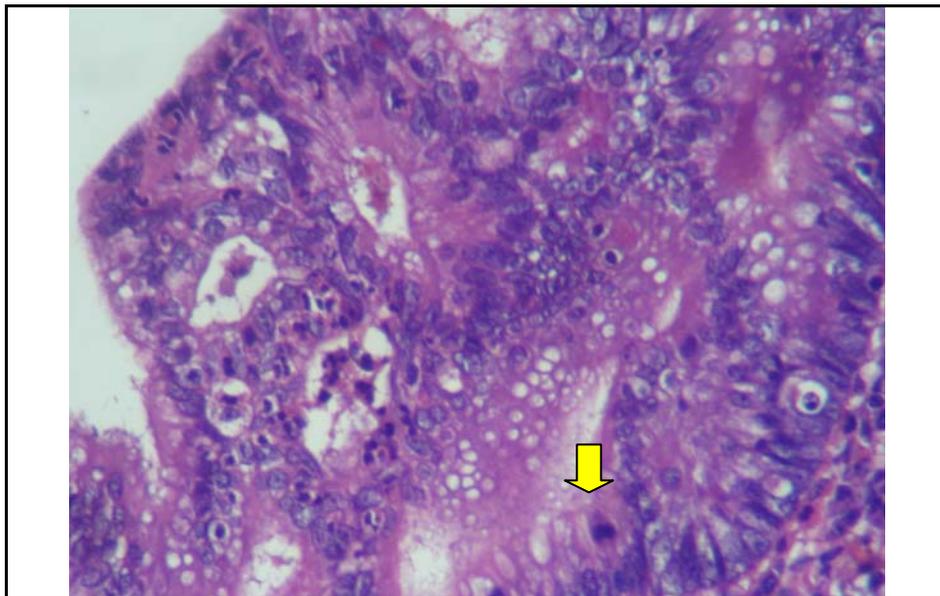


Figura 6 – Fotomicrografia revelando foco de adenocarcinoma em pólipso adenomatoso caracterizada por padrão cribriforme, figuras de mitose (seta) e pleomorfismo nuclear. HE x400

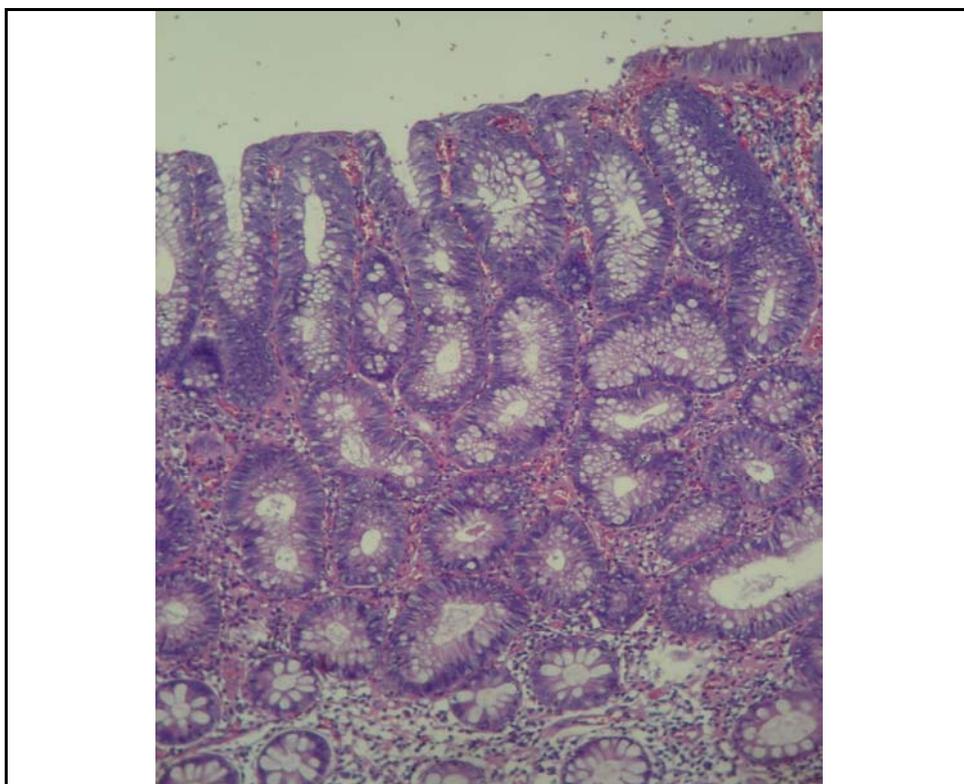


Figura 7 – Fotomicrografia revelando adenoma tubular caracterizado por ramificação glandular, pseudoestratificação nuclear, redução da secreção de muco. HEx100

6 DISCUSSÃO

Por muito tempo, endocrinologistas têm reconhecido que pacientes com acromegalia podem ter um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, particularmente aquelas localizadas no intestino grosso. Em uma tentativa de reduzir a mortalidade por câncer colorretal, rastreamento por colonoscopia convencional tem sido recomendado. Os benefícios e riscos da realização de colonoscopias repetidas para avaliação colorretal em pacientes com acromegalia estão sendo investigados por razões relacionadas às peculiaridades que envolvem as dimensões do intestino e as freqüentes formações de alças intestinais complexas, condições que tornam o procedimento desafiador, com maior grau de dificuldades técnicas e chances de potenciais complicações.^{6,7,33}

À medida que o controle médico e cirúrgico da acromegalia melhora e a expectativa de sobrevida aumenta, mais pacientes podem ser considerados para o rastreamento por colonoscopia. Portanto, os pacientes acromegálicos precisam ser aconselhados e informados sobre as limitações e riscos da colonoscopia e a prática clínica deve ser baseada na redução dos riscos de câncer colorretal com tanta segurança quanto possível, justificando a proposta de analisar o desempenho de um moderno método diagnóstico, Colonografia Tomográfica Computadorizada, no rastreamento de neoplasias colorretais em acromegálicos.

Desde a sua descrição em 1994,⁵² a CTC emergiu como um método promissor de avaliação colorretal. Embora seja utilizada uma variedade de termos e técnicas de escaneamento os mesmos princípios básicos de obtenção de imagens são aplicados: cortes finos, tomografia helicoidal do cólon limpo, distendido com ar, com a interpretação dos dados baseada tanto nas imagens bidimensionais axiais da mucosa colônica quanto nas imagens reconstruídas tridimensionais geradas por computador. Esta técnica tem sido analisada em pacientes com carcinomas de cólon comprovados,^{8,10,61} no diagnóstico de pólipos colorretais,⁵⁵ em estudos de população de risco para rastreamento das neoplasias colorretais,⁴³ em população assintomática.⁴⁴ No entanto, até o momento, não há registros na literatura sobre a avaliação colorretal, através da CTC, em pacientes com acromegalia.

Estudo da avaliação colorretal utilizando imagem endoscópica magnética (MEI), uma técnica de obtenção de imagens não radiográfica capaz de mostrar em tempo real a configuração tridimensional e a posição do colonoscópio dentro da cavidade abdominal, técnica considerada segura e prática para melhorar significativamente o desempenho da colonoscopia, reduzir o desconforto dos pacientes e localizar as lesões colônicas, concluiu que a acromegalia pode estar associada com um comprimento aumentado do intestino grosso e com maior complexidade das alças intestinais tornando a colonoscopia desafiadora, e teoricamente aumentando o risco de complicações sérias.⁷ Neste estudo no exame de CC realizado como controle nos acromegálicos o endoscopista descreveu em pelo menos 8 (38%) dos pacientes um grau maior de dificuldades para progredir o colonoscópio ao nível da região do colon sigmóide. Em dois casos devido à presença de alças intestinais redundantes, apesar de diversas manobras, decidiu-se interromper o procedimento por medidas de segurança, e a colonoscopia foi considerada incompleta. Um exame foi realizado até o colon transversal e em outro procedimento o aparelho alcançou apenas o ângulo esplênico devido à formação de alças em região do sigmóide. Os exames foram interrompidos devido aos potenciais riscos de complicações. Apesar das dificuldades técnicas para concluir o exame terem ocorrido em apenas dois casos, foram consideráveis, pois por motivos de segurança não foi possível a avaliação completa do cólon. Estas duas situações e a necessidade de um maior número de manobras para evoluir o aparelho através da região do sigmóide para o cólon descendente, que ocorreu em muitos exames, corroboram para as afirmações de que a colonoscopia em pacientes com acromegalia pode apresentar maior grau de dificuldades técnicas, citadas em outros estudos.^{7,21} A CTC nestes dois pacientes foi completa, apesar também de um tempo maior para análise devido à complexidade das alças intestinais. A CTC em um caso identificou um pólipó de 10 mm descrito no colon descendente através da CC e não detectou outras lesões no cólon direito complementando a CC que não atingiu o ceco. No outro paciente a CTC avaliou todos os segmentos colônicos não alcançados através da CC, sem detectar lesões, complementando a avaliação dos cólons que havia sido incompleta. Não houve complicações nos exames de CC. Os registros de CTC

incompleta não estão bem estabelecidos na literatura. Em comunicação pessoal com o Prof. Pickhardt, referência mundial em CTC, no DDW 2006 (Digestive Disease Week), o autor foi informado que naquele grupo a ocorrência de exame incompleto estaria em torno de 1%.

Dos 21 pacientes com acromegalia incluídos neste estudo, 12 apresentaram achados normais na CC. Um total de 19 pólipos foram identificados em 9 pacientes. Dos 19 pólipos, 10 eram menores de 10 mm, e 9 eram iguais ou maiores de 10 mm. Os 19 pólipos identificados foram removidos com sucesso e examinados histologicamente: 12 eram adenomatosos e 6 hiperplásicos.

Em um paciente de 65 anos, masculino, acromegálico há 30 anos, assintomático, a CTC detectou uma lesão polipóide de 15 mm no colon transverso. Este achado foi confirmado através da CC. O pólipos foi ressecado e o diagnóstico anátomo-patológico mostrou adenoma túbulo-viloso colônico com displasia epitelial de alto grau multifocal e foco de adenocarcinoma bem diferenciado, intramucoso. Pedículo livre de lesão. Com este diagnóstico, independente da associação com outros fatores de risco para o câncer colorretal, como a idade acima de 50 anos, não poderíamos evitar a hipótese da correlação do paciente ser portador de acromegalia. Coincidência, conseqüência ou acaso, a importância do achado e os benefícios para o paciente, neste caso, mostraram que a CTC foi capaz de poder contribuir para o rastreamento de câncer colorretal neste paciente com acromegalia. A presença de câncer colorretal também tem sido relatada em estudos com a mesma população de pacientes acromegálicos realizados por outros pesquisadores.^{24, 25,92}

A distribuição topográfica dos pólipos mostrou predomínio de lesões no cólon direito (12/19), este fato coincide com as características de localização da neoplasia colorretal em acromegálicos envolverem mais frequentemente as regiões do cólon ascendente e transverso.^{3,26}

Quando consideramos o desempenho da CTC para identificar cada lesão colônica descrita na CC, análise "Por pólipos", foram encontrados 4 falsos negativos e 1 falso positivo para pólipos < 10 mm. Somente 6 pequenos pólipos diagnosticados por CC foram identificados por CTC. O falso positivo na reavaliação das imagens de CTC foi interpretado como resíduo e os 4 pólipos

< 10 mm também não foram identificados mesmo após cuidadoso exame de reavaliação da CTC. O fato da maioria dos pólipos diagnosticados por CC terem sido < 10 mm, considerando que pólipos pequenos apresentam baixo limiar de diagnóstico por CTC,⁴⁷ pode contribuir para compreensão do baixo valor de sensibilidade obtido para pólipos pequenos neste estudo. Esta posição pode ser corroborada quando analisamos somente os pólipos \geq de 10 mm, 7 dos 9 pólipos diagnosticados por CC nesta categoria foram corretamente identificados por CTC, elevando a sensibilidade do método para 77%, resultados que se assemelham aos encontrados em um recente estudo multicêntrico americano em população com fatores de risco para câncer colorretal, coordenado por Cotton et al 2004.⁴⁷ Quando avaliamos os motivos dos 2 falsos negativos para pólipos \geq 10 mm na CTC, análise posterior das imagens de CTC mostraram-se tratar-se em um caso de imagem interpretada como prega espessada no sigmóide e o outro pólipo não detectado havia sido interpretado como resíduo na CTC. Os dois achados falso positivos de pólipo \geq 10 mm pela CTC deveu-se a interpretação errônea de resíduos como pólipos.⁷³

Em 7 dos 21 pacientes o preparo com manitol utilizado não foi suficiente para limpeza do colon, tendo havido a necessidade de repetir os procedimentos após mais uma dose equivalente do laxante. Neste estudo cerca de 30% dos acromegálicos precisaram refazer o preparo do colon o que pode ter justificado os achados falsos positivos encontrados na CTC. O ocorrido foi também registrado por Renehan et al.⁷ em recente estudo que determinou a associação de um maior comprimento e complexidade das alças intestinais em pacientes acromegálicos, além de um tempo prolongado de trânsito colônico concluindo que o preparo padrão para limpeza do cólon é inadequado para estes pacientes. Desta forma, a imensa maioria (76%) dos pacientes entrevistados após os exames (16/21) queixou-se do preparo intestinal, embora tenha sido registrado que houve preferência pela CTC entre os pacientes acromegálicos quando comparado com a CC. Taylor et al.,⁶³ reportaram uma satisfação maior dos pacientes com a colonoscopia em critérios de dor e embaraço. Van Gel der et al.,⁶⁴ relatam preferência dos pacientes pela CTC. Ristvedt et al.,⁶² registram aceitação semelhante para os dois procedimentos. Em nosso estudo apesar do desconforto

abdominal relatado por um pequeno número de pacientes durante a insuflação do cólon, a tolerância da CTC foi considerada satisfatória, com 67% de preferência. A sedação, a necessidade de acompanhamento do paciente para realização do exame foram as preocupações e críticas à CC. Os resultados são potencialmente limitados pelo uso de questionários subjetivos e não validados.

Assim como no estudo de Gluecker et al.⁹³ diagnosticamos achados extra-intestinais durante o exame de CTC, entre eles destacamos: esteatose hepática, colecistolitíase, hipertrofia prostática, a presença de mioma uterino, nefrolitíase e hemangioma hepático. Nestes casos os pacientes receberam encaminhamento para as áreas especializadas. As discussões sobre as investigações complementares, implicações médico-legais e fatores de custos-benefício dos achados extra-intestinais ainda estão em debate.⁵⁶

Quando os resultados da CTC foram analisados “Por paciente” com acromegalia portadores de pólipos colorretais o desempenho do método melhorou. Se o diagnóstico de 21 pacientes com pólipos de qualquer tamanho fosse considerado importante, os resultados de 8 CTC teriam sido classificados como resultados verdadeiros positivos, 9 como verdadeiros negativos, 3 resultados falso positivos, e 1 falso negativo. Portanto, quando pólipos de todos os tamanhos foram incluídos, a sensibilidade por paciente da CTC foi de 88%, e a especificidade foi de 75%. O valor preditivo positivo, negativo e acurácia do método foram respectivamente 72%, 90% e 81%. Estes valores quando comparados aos estudos de Rockey et al.⁴⁹ e Cotton et al.⁴⁷ que utilizaram protocolos semelhantes, com interpretação bidimensional e reformatação tridimensional para complementar a análise das imagens, apresentaram melhores desempenhos. Houve ainda melhora nos parâmetros estatísticos à medida que o tamanho do pólipo aumentou. Entretanto a sensibilidade reduziu significativamente quando a referência foram os pólipos pequenos, retrato já conhecido e comum em outros estudos clássicos de CTC na população geral.^{52,53,54} Destacamos que na análise por paciente, apenas lesões que foram combinadas com os pólipos na CC foram consideradas como descobertas verdadeiras positivas. Contrapartida, estes resultados estão aquém do alcançados por Pickhardt et al.⁴² utilizando metodologia avançada com contraste

fecal, limpeza eletrônica do cólon e software específico modelo V3D-Colon que atingiu 90% de sensibilidade e especificidade para pólipos acima de 6 mm de diâmetro.

Não é surpresa que a CTC realiza a detecção de pólipos grandes, maiores do que 10 mm, de uma forma melhor do detecta pólipos pequenos. Entretanto, a definição do que constitui um pólipo clinicamente importante em termos de tamanho e morfologia é muito importante para avaliar a precisão da CTC. Esta é uma área de debate ativo.⁹⁴

Numerosos estudos mostram que a maioria dos cânceres colorretais progride de pequenos adenomas seguindo um processo conhecido como seqüência adenoma-carcinoma.⁹⁵ A análise da evolução de pólipos mostra que é necessária uma média de cinco anos e meio para que a transformação de um pólipo adenomatoso grande, maior que 10 mm, se transforme em câncer. Além disso, uma média de dez a quinze anos é necessária para que a maioria dos adenomas pequenos desenvolva estas alterações genéticas para tornar-se câncer.⁹⁶

Já que muitas lesões polipóides pequenas no cólon não são adenomas e aquelas que são sofrem mutação lenta para câncer invasivo, há controvérsia se devemos considerar um pólipo colorretal clinicamente relevante apenas em base do seu tamanho.⁹⁷ Esta discussão advém do fato que há custos financeiros adicionais associados à excisão do pólipo e sua análise. Além disso, há riscos associados para o paciente, incluindo sangramento e perfuração colônica após a polipectomia, se compararmos com a colonoscopia diagnóstica.

Este assunto sobre o tamanho do pólipo é crítico caso a CTC venha a ser usada no rastreamento de neoplasia colorretal. A CTC não mostra rotineiramente lesões diminutas. Além disso, se a CTC for capaz de mostrar uma porção substancial destas lesões pequenas, ela poderia levar a muitas colonoscopias desnecessárias, já que a maioria destas pequenas lesões não será adenomas. Como resultado, a CTC de rastreamento não seria custo-benefício. Para que ela seja aceita como procedimento de rastreamento, lesões pequenas deverão ser ignoradas ou, se detectadas, investigadas a um intervalo de vigilância apropriado.⁹⁸

Portanto, na discussão de como um rastreamento com CTC pode ser implementado, a definição de “Patologia Significante” deve ser considerada. Remover todos os pólipos, independente do seu tamanho e histologia, e realizar biopsias de cânceres antes da operação, resultaria numa demanda por colonoscopia maior do que se o limiar fosse de pólipos com 10 mm.

Parte deste assunto, como resumido por Van Dam et al.,⁴⁵ sugere que a tecnologia não acompanha a nossa compreensão sobre a biologia e a história natural dos pólipos pequenos. Nós poderemos ser capazes de detectar pequenos pólipos de uma forma não invasiva, mas não estamos certos sobre o que deve ser feito a respeito deles.

A técnica de CTC inicialmente foi desenvolvida e introduzida por Vining⁵² na Wake Forest University e primeiramente demonstrada em 1994 no encontro anual da Sociedade Americana de Radiologia Gastrointestinal. Refinamentos nos softwares são inevitáveis, e estão sendo desenvolvidos. Pickhardt et al.⁷² comparou alguns sistemas disponíveis comercialmente para reconstrução tridimensional. O modelo Navigator, utilizado neste estudo e o modelo V3D – Colon System que realiza navegação automática e está sendo utilizado pelo seu serviço em Wisconsin, Md, USA. A sensibilidade para detectar pólipos com o sistema Navigator está em torno de 75% enquanto o sistema V3D-Colon System atinge mais que 90% inclusive para lesões de 8 mm de diâmetro. Outros avanços na técnica como a redução do preparo intestinal através da utilização de contraste fecal e posterior limpeza eletrônica do colon fazem da CTC uma ferramenta promissora para o rastreamento da neoplasia colorretal.^{43,65,69} Novos testes utilizando sistema de software computadorizado capaz de detectar pólipos colorretais analisando o contorno da parede do cólon estão em desenvolvimento. Este “Computer-Aided-Polyp Detection system” (CAD) desenvolvido por pesquisadores em computação e radiologistas no National Institutes of Health, e previamente testado em estudos pilotos na Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, auxilia na captura automática de lesões colorretais reduzindo o tempo de interpretação do radiologista e contribui para melhorar os resultados da CTC e sua reprodutibilidade.^{74, 77,78}

A relação de acromegalia com câncer colorretal e as possíveis dificuldades técnicas, com maior risco em potencial de complicações, no exame de colonoscopia nestes pacientes, são desafios que justificam a realização de mais estudos utilizando novas tecnologias de CTC, como o uso de contraste fecal, limpeza eletrônica do cólon e captura automática de pólipos por computador, já disponíveis em alguns centros, para reforçar a contribuição da CTC no rastreamento das neoplasias colorretais em pacientes com acromegalia.

7 CONCLUSÃO

Este estudo apresenta os primeiros registos da realização de CTC em pacientes com acromegalia. Os resultados demonstram que:

- A CTC é capaz de realizar avaliação colorretal em pacientes com acromegalia.
- Na CTC, quando considerado o desempenho do método em diagnosticar pacientes acromegálicos com pólipos de qualquer diâmetro, a sensibilidade do método foi de 88% e a especificidade de 75%. Nesta situação obtiveram-se valor preditivo positivo, negativo e acurácia de 72%, 90% e 81% respectivamente.
- Em acromegálicos, quando analisado a capacidade da CTC em detectar cada pólipos individualmente, a sensibilidade para identificar pólipos ≥ 10 mm foi 77% e, para pólipos < 10 mm cerca de 60%, e a especificidade de 85% e 93% respectivamente.

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO DO ESTUDO: Colonografia Tomográfica Computadorizada no diagnóstico das neoplasias do cólon e do reto em pacientes com fatores de risco para pólipos e câncer colorretal, incluindo acromegálicos.

INVESTIGADORES:

Dr. Odery Ramos Júnior

Dr. César Luiz Boguszewski

Dra. Sandra Teixeira

Dra. Anke Boeving

Dr. Ricardo de Bem

Dr. Benito Parolin

Dr. Júlio César Pisani

Dr. João Carlos Prolla

Protocolo: CEP/HC 941.171/2004-10

Introdução:

O câncer colorretal geralmente resulta do crescimento anormal de tecido benigno no intestino, denominado pólipos. O diagnóstico e remoção destes pólipos reduz significativamente o desenvolvimento do carcinoma de cólon. Esforços no sentido de aumentar a detecção de lesões pré-malignas e de tumores em estágios precoces constituem os caminhos para diminuir a mortalidade associada a esta doença. A Colonoscopia Convencional (CC) atualmente o exame de excelência para o estudo do intestino apresenta falha para examinar o cólon inteiro em 10 a 15% dos casos, pode resultar em perfuração intestinal e mostrou taxa de omissão de cerca de 24% para detecção de pólipos pequenos.

A Colonografia Tomográfica Computadorizada (CTC), também referida como Colonoscopia Virtual(CV), é uma nova tecnologia proposta como alternativa para o diagnóstico de pólipos e câncer colorretal. Os resultados iniciais são promissores, mantendo a segurança, a alta aceitação dos pacientes e capacidade para avaliação de toda estrutura do cólon.

Objetivo:

A finalidade deste estudo é avaliar e analisar os achados diagnósticos entre Colonoscopia Virtual e Colonoscopia Convencional em pacientes portadores de fatores de risco ou com sintomas que sugerem problemas que podem estar relacionados com câncer do intestino.

Orçamento: Os custos do projeto serão cobertos inteiramente pela equipe de pesquisa sem nenhum ônus para o Hospital de Clínicas.

Procedimentos do estudo:

Você inicialmente responderá a uma entrevista a respeito de seus dados pessoais e hábitos intestinais, a seguir será submetido ao exame de Colonografia Tomográfica Computadorizada que será realizado no Centro de Tomografia Computadorizada de Curitiba (CETAC), e logo após, no mesmo dia, aproveitando o preparo do cólon, seguirá para o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no Serviço de Endoscopia Digestiva, aonde será realizado a Videocolonoscopia Convencional.

O preparo do intestino para Colonografia Tomográfica Computadorizada é o mesmo já estabelecido incluindo o tempo de jejum e a dieta prévia para a Videocolonoscopia Convencional, utilizado no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas, orientado pela equipe de enfermagem, não alterando a rotina prévia do exame que foi solicitado pelo seu médico assistente.

Técnica de Colonografia Tomográfica Computadorizada:

Exame baseado em Tomografia Helicoidal Computadorizada que gera imagens do abdômen, incluindo do interior do intestino, semelhantes àquelas obtidas durante a Videocolonoscopia Convencional. A técnica de distensão do

cólon para este exame é feita por insuflação de ar atmosférico por meio de uma pequena sonda introduzida no reto. Você será primeiramente colocado em posição na mesa de exame e ar é introduzido até o grau máximo de tolerância. As imagens são obtidas através de aparelho de tomografia durante um pequeno espaço de tempo, onde você retém o ar nos pulmões, para ser possível examinar o intestino na sua totalidade. Os dados adquiridos neste período serão registrados em uma central de computador onde as imagens serão analisadas por um médico radiologista. A média de tempo ocupado na sala de tomografia é de 15 minutos. Neste método não é necessário a administração de sedativos e você será dispensado imediatamente para se dirigir ao local onde será submetido a Videocolonoscopia Convencional, conforme solicitação prévia do médico assistente, dentro da rotina normal do Serviço de Endoscopia de origem.

Benefícios:

O benefício potencial de sua participação neste estudo será de confirmar ou aumentar as possibilidades do diagnóstico de doenças colorretais por um exame moderno para investigar as doenças intestinais. Além disso, você irá contribuir para o conhecimento médico que poderá ajudar outros pacientes que, da mesma forma que você, apresentem riscos ou sintomas de doenças intestinais, principalmente os que têm impossibilidade de serem submetidos à Videocolonoscopia Convencional.

Riscos e inconveniências:

O problema mais comum que pode ocorrer com a Colonografia Tomográfica Computadorizada é o desconforto associado à injeção de ar no intestino, porém as maiorias dos pacientes que já foram submetidos ao exame relataram que o desconforto é de pequena intensidade. Também existem as inconveniências da Videocolonoscopia convencional já referida pelo seu médico que a indicou.

Custos:

Não haverá custo adicional, caso você opte por participar deste estudo. Você não receberá nenhum pagamento para participar deste estudo, entretanto você receberá como ajuda de custo quatro vales transportes para se dirigir com seu acompanhante até o Centro de Tomografia Computadorizada (CETAC). É importante entender que sua participação é inteiramente voluntária e você pode recusar-se a participar ou sair do estudo em qualquer época, sem penalidade ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Da mesma forma os pesquisadores podem encerrar o estudo por motivo relevante e então você será informado (a) desta decisão.

Novos achados:

Caso durante o período de estudo a medicina descubra um novo método diagnóstico das doenças intestinais você será notificado e terá a opção de se retirar deste estudo.

Sigilo:

Os registros de sua participação neste estudo serão conservados como confidenciais, de acordo com o permitido por lei. Se os resultados do estudo forem publicados sua identidade permanecerá confidencial. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e os investigadores têm o compromisso de publicá-lo como contribuição ao bem estar da população.

Esclarecimentos e contatos:

Se durante o estudo você tiver alguma dúvida ou se você observar qualquer problema médico, favor entrar em contato com o Dr. Odey Ramos Júnior nos seguintes telefones: 3225 -1852 / 3322 - 1115 ou 99410821 e também diretamente no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas (fone : 360-1800 ramal 6241) ou ainda no CETAC pelo telefone 342 –4042.

Consentimento:

Declaro que li e entendi as informações contidas neste documento. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas foram respondidas satisfatoriamente. Estou assinando este termo de consentimento voluntariamente, mostrando minha concordância em participar deste estudo, até que eu decida ao contrário.

Nome e assinatura do (a) paciente

Nome e assinatura da testemunha
(se necessário)

Nome e assinatura do investigador

Data

ANEXO 2 - COLONOGRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA - CTC

Projeto de Doutorado

CTC

Protocolo CEP/HC 941.171/2004-10

Participante n^o:.....

Nome:.....

Idade:..... Sexo:..... Peso:.....

Data:...../...../.....

Indicação do Exame:.....

RELATÓRIO DE COLONOGRAFIA TOMOGRÁFICA COMPUTADORIZADA

	Preparo	Não examinado ou Inconclusivo	Sem alterações	PÓLIPOS		Câncer	Outros Achados
				< 10 mm	≥10 mm		
Reto							
Sigmóide							
Descendente							
Transverso							
Ascendente							
Ceco							

Achados abdominais extra-intestinais:.....

Duração do Exame:.....

Observações:.....

Conclusão:.....

Examinador:.....

ANEXO 3 – RELATÓRIO DE COLONOSCOPIA CONVENCIONAL - CC

Projeto de Doutorado

CC

Protocolo CEP/HC 941.171/2004-10

Participante n^o:.....

Nome:.....

Idade:..... Sexo:..... Peso:.....

Data:...../...../.....

Indicação do Exame:.....

Sedação:.....

RELATÓRIO DA COLONOSCOPIA CONVENCIONAL

	Preparo	Não examinado ou Inconclusivo	Sem alterações	PÓLIPOS		Câncer	Outros Achados
				< 10 mm	≥10 mm		
Reto							
Sigmóide							
Descendente							
Transverso							
Ascendente							
Ceco							

Duração do Exame:.....

Observações:.....

Conclusão:.....

Examinador:.....

ANEXO 4 – RELATÓRIO DE REAVALIAÇÃO

Projeto de Doutorado

Ficha de Reavaliação

Protocolo CEP/HC 941.171/2004-10

Participante n^o:.....

Nome:.....

Data:...../...../.....

 Colonoscopia Convencional Colonografia Tomográfica Computadorizada

Justificativa:.....

.....

RELATÓRIO

	Preparo	Não examinado ou Inconclusivo	Sem alterações	PÓLIPOS		Câncer	Outros Achados
				< 10 mm	≥10 mm		
Reto							
Sigmóide							
Descendente							
Transverso							
Ascendente							
Ceco							

Observações:.....

.....

Conclusão:.....

.....

Examinador:.....

ANEXO 5 – ENTREVISTA COM O PACIENTE APÓS OS EXAMES DE CTC E CC

Projeto de Doutorado

Entrevista com o paciente após os exames de CTC e CC

Protocolo CEP/HC 941.171/2004-10

Participante n^o:.....

Nome:.....

Data:...../...../.....

1 - Opinião do paciente imediatamente após a CTC:

- Desconfortável
- Doloroso
- Constrangedor
- Tranquilo, pouco desconforto, sem dificuldades

Comentários:.....
.....

2 - Opinião do paciente 24 horas após a Colonoscopia Convencional:

❖ Lembra do exame?

- Sim
- Não

Comentários:.....
.....

❖ Quanto tempo dormiu após o exame?.....

❖ Após o exame apresentou:

- Desconforto
- Dores abdominais
- Sangramento intestinal
- Nenhuma queixa

❖ Em sua opinião qual foi o melhor exame?

- Colonografia Tomográfica Computadorizada
- Colonoscopia virtual

3 - Críticas e sugestões:.....

.....
.....
.....

REFERÊNCIAS

- 1 COLAO, A. et al. Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. **Clin Endocrinol**, v.47, p.23-28, 1997.
- 2 JENKINS, P. J. et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. **Clin Endocrinol**, v.47, p.17-22, 1997.
- 3 JENKINS, P. J. et al. Colorectal neoplasia in acromegaly. **Gut**, v.44, p.585-587, 1999.
- 4 MELMED, S. Acromegaly and cancer: not a problem? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.86, p.2929-2934, 2001.
- 5 RENEHAN, A. G. et al. Paradoxical elevations in serum IGF-II and IGF binding protein-2 in acromegaly: insights into the regulation of these peptides. **Clin Endocrinol**, v.55, p.469-475, 2001.
- 6 JENKINS, P. J. et al. Acromegaly is associated with colomegaly which correlates with tissue exposure to growth hormone and may be implicated in their increased risk of colorectal neoplasia. **Journal of Endocrinology**, v.155, n.(suppl 2), 22 Oct. 1997.
- 7 RENEHAN, A. G. et al. Determination of large length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy. **Clin Endocrinol**, v.62, p.323-330, 2005.
- 8 FENLON, H. M. et al. Occlusive colon carcinoma: Virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. **Radiology**, v.210, p.423-8, 1999.
- 9 MACARI, M. et al. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. **Am J Roentgenol**, v.173, p.561-564, 1999.
- 10 NERI, E. et al. Colorectal cancer: Role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. **Radiology**, v.223, p.615-619, 2002.
- 11 ALEXANDER, L. et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. **Clin Endocrinol**, v.12, p.71-79, 1980.
- 12 HOLDAWAY, I. M.; RASASOORYA, C. Epidemiology of acromegaly, **Pituitary**, v.2, p.29-41, 1999.
- 13 MOLITCH, M. E. Clinical manifestations of acromegaly. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v.21, p.597-614, 1992.

- 14 COOK, D. M. et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. **Endocr Pract**, v.10, p.213-225, 2004.
- 15 COLAO, A. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine Reviews**, v.25, p.102-152, 2004.
- 16 DUNCAN, E.; WASS, J. A. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. **Clin Endocrinol**, v.50, p.285-293, 1999.
- 17 EZZAT, S.; MELMED, S. Clinical review 18: are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? **J Clin Endocrinol Metab**, v.72, p.245-249, 1991.
- 18 BATES, A. S. et al. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. **Clin Endocrinol**, v.50, p.315-319, 1999.
- 19 ORME, S. M et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective color Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.2730-2734, 1998.
- 20 RENEHAN, A. G. et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. **Hormone and Metabolic Research**, v.35, p.712-725, 2003.
- 21 TERZOLO, M. et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.84-90, 2005.
- 22 DELHOUGNE, B. et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80, p.3223-3226, 1995.
- 23 VASEN, H. F. et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. **Eur J Endocrinol**, v.131, p.235-237, 1994.
- 24 TERZOLO, M. et al. High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. **Arch Intern Med**, v.154, p.1272-1276, 1994.
- 25 TZOITI, M. et al. Colon polyps prevalence in acromegalic patients. **82nd Annu. Meet. Endocr. Soc.**, Toronto, p.2028, Jun. 2000.
- 26 RENEHAN, A. G. et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.9, p.3417-3424, Sept. 2000.

- 27 VEYSEY, M. J. et al. Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk factor for octreotide induced gallstones. **Gut**, v.44, p.675–681, 1999.
- 28 RON, E. et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. **Cancer**, v.68, p.1673-1677, 1991.
- 29 CALLSTROM, M. R. et al. CT colonography without cathartic preparation: Feasibility study. **Radiology**, v.219, p.693-698, 2001.
- 30 SAUNDERS, B. P. et al. First clinical results with a real time, electronic imager as an aid to colonoscopy. **Gut**, v.36, p.913-917, 1995.
- 31 BRUNNER, J. E. et al. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. **Clin Endocrinol**, v.32, p.65-71, 1990.
- 32 ITUARTE, E. M.; PETRINI, J.; HERSHAMAN, J. M. Acromegaly and colon cancer. **Ann Intern Med**, v.101, p.627–628, 1984.
- 33 RENEHAN, A. G.; ODWYER, S. T.; SHALET, S. M. Screening colonoscopy for acromegaly in perspective. **Clin Endocrinol**, v. 55, p.731–733, 2001.
- 34 BOWLES, C. J. et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? **Gut**, v.53, p.277-283, 2004.
- 35 VIIALA, C. H. et al. Complication rates of colonoscopy in an Australian teaching hospital environment. **Intern Med J**, v.33, p.355-359, 2003.
- 36 WEXNER, S. D.; GARBUS, J. E.; SINGH, J. J. A prospective analysis of 13.580 colonoscopies. Reevaluation of credentialing guidelines. **Surgical Endoscopy**, v.15, p.251-261, 2001.
- 37 FLEXI-SCOPE-TRIAL-COLLABORATORS. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomized trial. **Lancet**, v.359, p.1291-1300, 2002.
- 38 HALL, C. et al. Colon perforation during colonoscopy: surgical versus conservative management. **British Journal of Surgery**, v.78, p.542-544, 1991.
- 39 WINAWER, S. J. et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. **Gastroenterology**, v.112, p.594-642, 1997.
- 40 MORRIN, M. M. et al. CT colonography: Colonic distention improved by dual positioning but not intravenous glucagons. **Eur Radiol**, v.12, p.525-530, 2002.
- 41 YEE, J. et al. Comparison of supine and prone scanning separately and in combination at CT colonography. **Radiology**, v.226, p.653-661, 2003.

- 42 PICKHARDT, P. J.; CHOI, J. H. Eletronic cleansing and stool tagging in CT colonography: Advantages and pitfalls with primary three-dimensional evaluation. **Am J Roentgenol**, v.181, p.799-805, 2003.
- 43 IANNACCONE, R. et al. Computed tomography colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. **Gastroenterology**, v.127, p.1300-1311, 2004.
- 44 PICKHARDT, P. J. et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. **N Engl J Med**, v.349, p.2191-2200, 2003.
- 45 VAN DAM, J. et al. AGA future trends report: CT colonography. **Gastroenterology**, v.127, p.970-984, 2004.
- 46 PINEAU, B. C. et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. **Gastroenterology**, v.125, p.304-310, 2003.
- 47 COTTON, P. B. et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparision with standart colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. **JAMA**, v.291, n.14, p.1713-1719, Apr. 2004.
- 48 JOHNSON, C. D. et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. **Gastroenterology**, v.125, p.311-319, 2003.
- 49 ROCKEY, D. C. et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparision. **Lancet**, v.365, n.9456, p.305-311, Jan. 2005.
- 50 REX, O. K. et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. **Gastroenterology**, v.112, p.24-28, 1997.
- 51 KLEIN, I. et al. Colonic polyps in patients with acromegaly. **Ann Intern Med**, v. 97, p.27-30, 1982.
- 52 VINING, D. J. et al. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. **AJR-Am J Roentgenol**, v.162 (suppl), p.104, 1994.
- 53 HARA, A. K. et al. Colorectal polyp detection with CT colography: two-versus three-dimensional techniques. **Radiology**, v.200, p.49-54, 1996.
- 54 DACHMAN, A. H. et al. Small simulated polyps in pig colon: sensitivity of CT virtual colography. **Radiology**, v.203, p.427-430, 1997.
- 55 SOSNA, J. et al. CT colonography of colorectal polyps: A metaanalysis. **Am J Roentgenol**, v.181, p.1593-1598, 2003.

- 56 FERRUCCI, J. T. Colon cancer screening with virtual colonoscopy: Promise, polyps, politics. **Am J Roentgenol**, v.177, p.975-988, 2001.
- 57 GLUECKER, T. M. et al. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: Prospective assessment of patient perceptions and preferences. **Radiology**, v.227, p.378-384, 2003.
- 58 HARA, A. K. et al. Incidental extracolonic findings at CT colonography. **Radiology**, v.215, p.353-357, 2000.
- 59 KEALEY, S. M. et al. Minimal preparation computed tomography instead of barium enema/colonoscopy for suspected colon cancer in frail elderly patients: An outcome analysis study. **Clin Radiol**, v.59, p.44-52, 2004.
- 60 TAYLOR, S. A.; HALLIGAN, S.; BARTRAM, C. I. CT colonography: Methods, pathology and pitfalls. **Clin Radiol**, v.58, p.179-190, 2003.
- 61 MORRIN, M. M. et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. **Dis Colon Rectum**, v.43, p.303-311, 2000.
- 62 RISTVEDT, S. L. et al. Patient preferences for CT colonography, conventional colonoscopy, and bowel preparation. **Am J Gastroenterol**, v.98, p.578-585, 2003.
- 63 TAYLOR, S. A. et al. Acceptance by patients of multidetector CT colonography compared with barium enema examinations, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. **Am J Roentgenol**, v.181, p.913-921, 2003.
- 64 VAN GELDER, et al. CT Colonography and colonoscopy: Assessment of patient preference in a 5-week follow-up study. **Radiology**, v.233, p.328-337, 2004.
- 65 LEFERE, P. et al. Laxative-free CT colonography. **Am J Roentgenol**, v.183, p.945-948, 2004.
- 66 ZALIS, M. E. et al. CT colonography: Digital subtraction bowel cleansing with mucosal reconstruction initial observations. **Radiology**, v.226, p.911-917, 2003.
- 67 BIELEN, D. et al. Dry preparation for virtual CT colonography with fecal tagging using water-soluble contrast medium: Initial results. **Eur Radiol**, v.13, p.53-58, 2003.
- 68 ZALIS, M. E.; HAHN, P.F. Digital subtraction bowel cleansing in CT colonography. **Am J Roentgenol**, v.176, p.646-648, 2001.

- 69 LEFERE, P. A. et al. Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: Initial results polyp detection and patient acceptance. **Radiology**, v.224, p.393-403, 2002.
- 70 ZALIS, M. E.; PERUMPILLICHIRA, J.; HAHN, P. F. Digital subtraction bowel cleansing for CT colonography using morphological and linear filtration methods. **IEEE Trans Med Imaging**, v.23, p.1335-1343, 2004.
- 71 MACARI, M.; WEGIBOW, A. J. Pitfalls of using three-dimensional CT colonography with two-dimensional imaging correlation. **Am J Roentgenol**, v.176, p.137-143, 2001.
- 72 PICKHARDT, P. J. Three-dimensional endoluminal CT colonography (virtual colonoscopy): Comparison of three commercially available systems. **Am J Roentgenol**, v.181, p.1599-1606, 2003.
- 73 HOPPE, H. et al. Virtual colon dissection with CT colonography compared with axial interpretation and conventional colonoscopy: preliminary results. **AJR-Am J Roentgenol**, v.182, p.1151-1158, 2004.
- 74 SUMMERS, R. M. Challenges for computer-aided diagnosis for CT colonography. **Abdom Imaging**, v.27, p.268-274, 2002.
- 75 FERRUCCI, J. T. Virtual colonoscopy for colon cancer screening: Further reflections on polyps and politics. **Am J Roentgenol**, v.181, p.795-797, 2003.
- 76 KISS, G. et al. Computer-aided diagnosis in virtual colonography via combination of surface normal and sphere fitting methods. **Eur Radiol**, v.12, p.77-81, 2002.
- 77 SUMMERS, R. M. et al. Automated polyp detector for CT colonography: Feasibility study. **Radiology**, v.216, p.284-290, 2000.
- 78 YOSHIDA, H.; NAPPI, J. Three-dimensional computer-aided diagnosis scheme for detection of colonic polyps. **IEEE Trans Med Imaging**, v.20, p.1261-1274, 2001.
- 79 LUBOLDT, W. et al. Computer-aided diagnosis in contrast-enhanced CT colonography: An approach based on contrast. **Eur Radiol**, v.12, p.2236-2241, 2002.
- 80 YOSHIDA, H. et al. Computed detection of colonic polyps at CT colonography on the basis of volumetric features: Pilot study. **Radiology**, v.222, p.327-336, 2002.
- 81 FLETCHER, J. G. et al. Lessons in detection: Contribution of computer-aided detection with perceptively challenging lesions at CT colonography. **Radiology**, v.225,(suppl), p.267, 2002.

- 82 LADABAUM, U.; SONG, K.; FENDRICK, A. M. Colorectal neoplasia screening with virtual colonoscopy: When, at what cost, and with what national impact? **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.2, p.554-563, 2004.
- 83 SONNENBERG, A.; DELCO, F.; BAUERFEIND, P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? **Am J Gastroenterol**, v.94, p.2268-2274, 1999.
- 84 HUR, C. et al. An analysis of the potential impact of computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) on colonoscopy demand. **Gastroenterology**, v.127, p.1312-1321, 2004.
- 85 MORRIN, M. M. et al. Screening virtual colonoscopy – Ready for prime time? **New England J Med**, v.349, p.2261-2264, 2003.
- 86 KIM, D. H. et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. **N Engl J Med**, v.357, n.14, p.1403-1412, Oct. 4, 2007.
- 87 SOSNA, J. et al. Colonic perforation at CT Colonography: assessment of risk in a multicenter large cohort. **Radiology**, v.239, n.2, p.457-463, May 2006.
- 88 BAKER, M. E. et al. Computer-aided detection of colorectal polyps: can it improve sensitivity of less-experienced readers? Preliminary findings. **Radiology**, v.245, n.1, p.140-149, Oct. 2007.
- 89 ROCKEY, D. C. et al. Standards for gastroenterologists for performing and interpreting diagnostic computed tomographic Colonography. **Gastroenterology**, v.133, n.3, p.1005-1024, Sept. 2007.
- 90 TAYLOR, S. A. et al. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT Colonography. **Eur Radiol**, v.17, n.2, p.575-579, Feb. 2007.
- 91 EZZAT, S.; STROM, C.; MELMED, S. Colon polyps in acromegaly. **Ann Intern Med**, v.114, p.754–755, 1991.
- 92 ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX, F. et al. Prevalence of colorectal carcinoma and polyps in acromegaly. **80th Annu Meet Endocr Soc**, 2-504, Jun. 1998.
- 93 GLUECKER, T. M. et al. Extra-colonic findings at CT colonography: Evaluation of prevalence and cost in a screening population. **Gastroenterology**, v.124, p.911-916, 2003.
- 94 ALDRIDGE, A. J. et al. Histological assessment of colorectal adenomas by size: are polyps less than 10 mm in size clinically important? **Eur J Surg**, v.167, p.777-781, 2001.
- 95 WINAWER, S. J. et al. Natural history of colorectal cancer. **Am J Med**, v.106, n.1A, p.3S-6S, 1999.

- 96 MUTO, T. et al. The evolution of cancer of the colon and rectum. **Cancer**, v.36, p.2251-2270, 1975.
- 97 NUSKO, G. et al. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and size. **Int J Colorectal Dia**, v.12, p.267-271, 1997.
- 98 REX, D. K. Virtual colonoscopy: time for some tough questions for radiologists and gastroenterologists (editorial). **Endoscopy**, v.32, n.3, p.260-263, 2000.
- 99 PINES, A. et al. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. **Am j. Gastroenterol**, V.80, P.266-269, 1985.
- 100 ZIEL, F. H.; PETERS, A. L. Acromegaly and gastrointestinal adenocarcinomas. **Ann Intern Med**, v.109, p.541-515, 1988.
- 101 LADAS, S. D. et al. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? **Clin Endocrinol**, v.41, p.497-601, 1994.