

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

CARACTERIZAÇÃO MORFOMÉTRICA DIGITAL DE LESÕES
COLÔNICAS DOCUMENTADAS POR MAGNIFICAÇÃO
VIDEOCOLONOSCÓPICA

Carlos Saul

Orientadores:

Prof. Dr. João Carlos Prolla

Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva

Porto Alegre, Dezembro 2003

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

CARACTERIZAÇÃO MORFOMÉTRICA DIGITAL DE LESÕES
COLÔNICAS DOCUMENTADAS POR MAGNIFICAÇÃO
VIDEOCOLONOSCÓPICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia e Ciências Aplicadas à Gastroenterologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Carlos Saul

Orientadores:

Prof. Dr. João Carlos Prolla

Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva

Porto Alegre, outubro 2003

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos, Leonardo, Gustavo e Fernando, por tudo de tão precioso que para mim representam e para quem dedido este trabalho.

À Antonia, por estar sempre a meu lado, com estímulo e carinho.

Aos meus orientadores, Professores Drs. João Carlos Prolla e Vinicius Duval da Silva pela paciência, estímulo e acompanhamento em todas as fases deste trabalho.

Aos colegas Drs. Cláudio Rolim Teixeira e Artur Parada pelo maravilhoso material fornecido que foi a base para o desenvolvimento dos métodos morfométricos.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação, por suas críticas e sugestões dadas no transcorrer do estudo que, certamente, o redirecionaram.

A FUGAST, na pessoa de sua Diretora Rosa Lazari e demais colegas sempre solícitos incentivadores e acompanhantes do trabalho.

À Elisa e ao Henrique pelo constante e incansável auxílio diário, tanto na parte gráfica, quanto informática.

A Mara, por conseguir montar e agrupar todo o material tornando-o ordenado, o que parecia impossível.

Ao meu querido colega Farid Nader pelo apoio e apego com que me cercou, o que muito me auxiliou.

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Videocolonoscopia com magnificação de imagens	15
1.1.1 Aspectos próprios da mucosa colônica (vilos, pits, classificação).....	16
1.2 Análise da imagem digital.....	22
1.2.1 Aquisição e transcrição da imagem para o formato digital.....	23
1.2.2 Processamento de imagem.....	24
1.2.3 Análise das características e classificação.....	24
1.2.4 Interpretação da imagem.....	24
1.2.5 Arquivos de imagem.....	25
1.2.5.1 Segmentação.....	26
1.2.5.2 Extração de características morfométricas.....	26
1.3 Morfometria.....	27
2 OBJETIVOS.....	29
2.1 Geral.....	29
2.2 Específicos.....	29
3 MATERIAL E MÉTODO.....	30
3.1 Cálculo do tamanho da amostra.....	30
3.2 Material.....	30
3.2.1 Training Set.....	31
3.2.2 Testing Set.....	31
3.3 Método.....	32
3.3.1 Processamento da imagem.....	32
3.3.2 Segmentação e extração de características morfométricas.....	33
4 ANÁLISE DOS VALORES E ESTATÍSTICA.....	58
5 RESULTADOS.....	61
5.1 Contagem do número de abertura de criptas.....	62
5.1.1 Lesões hiperplásicas.....	62
5.1.2 Lesões adenomatosas.....	67

5.1.3 Lesões carcinomatosas.....	71
5.2 Medidas de diâmetros e áreas da abertura de criptas.....	75
5.2.1 Lesões hiperplásicas.....	75
5.2.1.1 Diâmetros.....	75
5.2.1.2 Áreas.....	82
5.2.2 Lesões adenomatosas.....	84
5.2.2.1 Diâmetros.....	84
5.2.2.2 Áreas.....	91
5.2.3 Lesões carcinomatosas.....	94
5.2.3.1 Diâmetros.....	94
5.2.3.2 Áreas.....	100
5.2.4 Linear plot profile (perfil linear).....	102
5.2.5 Médias das medidas de amplitudes.....	103
5.2.6 Análise dos resultados do perfil linear (linear plot profile).....	104
5.2.7 Síntese da análise do perfil linear.....	105
5.2.8 Plot profile (perfil).....	113
5.2.9 Surface plot (perfil de superfície).....	119
5.3 Síntese dos resultados em tabela de agregação.....	125
6 DISCUSSÃO :6.1 Discussão/Revisão teórica.....	129
6.2: Discussão de Resultados	147
6.2.1 Contagem do número de abertura de criptas.....	
6.2.2 Diâmetro das aberturas das criptas.....	149
6.2.3 Medidas de área da abertura das criptas.....	151
6.2.4 Perfil linear (line profile).....	152
6.2.5 Perfil de área (plot profile).....	153
6.2.6 Perfil de superfície (surface profile).....	154
7 CONCLUSÕES /RESUMO.....	158
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	162
ANEXO I – PERFIL LINEAR.....	170
ANEXO II – PLOT PROFILE.....	186
ANEXO III – SURFACE PLOT.....	203
APÊNDICE.....	215

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Hiperplásicos x Normais.....	63
Tabela 02 - Teste- t - duas amostras em par para médias – H x N.....	65
Tabela 03 - Adenomas x Normais.....	67
Tabela 04 - Teste- t – duas amostras em par para médias – A x N.....	69
Tabela 05 - Carcinomas x Normais.....	71
Tabela 06 - Teste- t - duas amostras em par para médias – C x N.....	73
Tabela 07 – Diâmetros médio das pits(hiperplásicos/normais).....	75
Tabela 08 – Diâmetros e Áreas (hiperplásicos/normais).....	80
Tabela 09 – Área média das criptas.....	83
Tabela 10 - Teste- t - duas amostras em par para médias – H x N.....	84
Tabela 11 - Diâmetros médios(adenomas/normais).....	85
Tabela 12 – Diâmetros e áreas(adenomas/normais).....	89
Tabela 13 - Área média das criptas.....	93
Tabela 14 -Teste- t - duas amostras em par para médias – A x N.....	94
Tabela 15 - Diâmetro médio das pits (carcinomas/normais).....	95
Tabela 16 – Diâmetros e áreas (carcinomas/normais).....	98
Tabela 17 – Área média das criptas.....	100
Tabela 18 - Teste- t - duas amostras em par para médias – C x N.....	101
Tabela 19 – Perfil Linear 1.....	107
Tabela 20 – Perfil Linear 2 - Teste t de Student.....	109
Tabela 21 – Perfil Linear 3 - Teste t de Student.....	110
Tabela 22 – Perfil Linear 4 - Teste t de Student.....	111
Tabela 23 – Perfil Linear 5 - Teste t de Student.....	112
Tabela 24 – Plot Profile 1 – Resumo de médias e desvio padrão.....	114
Tabela 25 – Plot Profile 2 - Teste t de Student	116
Tabela 26 – Plot Profile 3 - Teste t de Student.....	117
Tabela 27 – Plot Profile 4 – Teste t de Student.....	118
Tabela 28 – Surface Plot 1 - Teste t de Student	121

Tabela 29 – Surface Plot 2 - Teste t de Student	122
Tabela 30 – Surface Plot 3 - Teste t de Student	123
Tabela 31 - Síntese dos resultados em tabelas de agregação (hiperplas.)	126
Tabela 32 - Síntese dos resultados em tabelas de agregação (adenomas)...	127
Tabela 33 - Síntese dos resultados em tabelas de agregação (carcinomas)	128
Tabela 34 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos na diferenciação de lesões neoplásicas e lesões não-neoplásicas..	137
Tabela 35 - Classificação de Kudo determinando condutas.....	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Classificação macroscópica....	14
Figura 2 – Procedimento de magnificação...	17
Figura 3 – A Classificação de Kudo.....	20
Figura 4– Print Screen – Imagem colonoscópica no Programa Paint	36
Figura 5 – Print Screen – Scion Image.....	37
Figura 6– Print Screen – Scion.....	38
Figura 7 – Print Screen – Contagem de pits.....	39
Figura 8 – Print Screen - Contagem de pits.....	40
Figura 9 – Print Screen - Contagem de pits.....	41
Figura 10 – Print Screen - Contagem de pits.....	42
Figura 11 – Print Screen - Contagem de pits.....	43
Figura 12 – Print Screen – Medidas de diâmetros das pits.....	44
Figura 13 – Print Screen - Medidas de diâmetros das pits.....	45
Figura 14 – Print Screen - Linear Plot Profile.....	46
Figura 15 – Print Screen - Linear Plot Profile.....	47
Figura 16– Print Screen - Linear Plot Profile.....	48
Figura 17 – Print Screen - Plot Profile.....	49
Figura 18 – Print Screen - Plot Profile.....	50
Figura 19– Print Screen - Plot Profile.....	51
Figura 20 – Print Screen - Plot Profile.....	52
Figura 21 – Print Screen - Plot Profile.....	53
Figura 22 – Print Screen – Surface Plot.....	54
Figura 23 – Print Screen - Surface Plot.....	55
Figura 24 – Print Screen - Surface Plot.....	56
Figura 25 – Print Screen - Surface Plot.....	57
Figura 26 – Hiperplásicos x Normais.....	63
Figura 27– Hiperplásicos x Normais.....	64
Figura 28 – Hiperplásicos x Normais.....	64
Figura 29 – Hiperplásicos x Normais.....	64
Figura 30 – Hiperplásicos – ilustração de 2 casos com medidas de pits....	66
Figura 31– Hiperplásicos – ilustração de 2 casos com medidas de pits....	66
Figura 32 – Adenomas x Normais.....	68
Figura 33 – Adenomas x Normais.....	68
Figura 34 – Adenomas x Normais.....	68
Figura 35 – Adenomas x Normais.....	68
Figura 36 – Adenomas – ilustração de 2 casos	70
Figura 37 – Adenomas – ilustração de 2 casos.....	70.
Figura 38– Carcinomas x Normais.....	72
Figura 39– Carcinomas – ilustração de 2 casos com medidas de pits.....	74
.Figura 40- Carcinomas-Ilustração de 2 casos c/ medidas de pits.....	74..

Figura 41– Diâmetros - Representação gráfica das médias de diâmetro...	81
Figura 42– Diâmetros – Z = Normalização dos valores (hiperplásicos) em relação a população normal.....	82
Figura 43 – Diâmetros – Representação gráfica das médias de diâmetros..	90
Figura 44 – Diâmetros – Z = Normalização dos valores (adenomas).....	91
Figura 45– Diâmetros – Representação gráfica das médias de diâmetros.	99
Figura 46– Diâmetros – Z = Normalização dos valores (carcinomas).....	100
Figura 47– Amplitudes I	103
Figura 48– Amplitudes II	104
Figura 49 – Amplitudes (distribuição).....	105
Figura 50 – Amplitudes. Caso a22.....	106
Figura 51 – Amplitudes caso h12	107
Figura 52 – Classificação do padrão de abertura criptas.....	134
Figura 53– Classificação macroscópica das lesões neoplásicas planas do cólon e do reto	139
Figura 54– Magnificação em lesões deprimidas	139
Figura 55 - Distribuição do número de aberturas de criptas.....	149
Figura 56 - Traçado de normalização comparativo.....	150

RESUMO

Este estudo teve como objetivo caracterizar imagens endoscópicas do cólon com magnificação e digitalizadas, de 3 diferentes tipos de lesões colônicas: hiperplásicas, adenomas e carcinomas. As medidas morfométricas específicas foram empregadas nas lesões em estudo, tendo sempre como comparativo referencial, a mucosa normal adjacente à lesão. Cento e cinco (105) imagens foram selecionadas para análise, divididas em 37 lesões hiperplásicas, 42

adenomas e 26 carcinomas, com área de mucosa normal correspondente de cada uma dessas lesões.

Seis diferentes medidas de morfometria foram utilizadas, todas elas medidas através de programa de análise de imagens: (1) contagem do número de abertura de criptas;(2) médias dos diâmetros das aberturas de criptas;(3) medida de área da abertura das criptas; (4) análise do perfil linear, utilizando-se 4 medidas específicas: área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal;(5) perfil de área (plot profile) com 3 medidas (área e 2 perímetros); e (6) o perfil de superfície (surface plot) com 4 medidas (área, 2 perímetros e dimensão fractal). A contagem do número de criptas e a média dos diâmetros de abertura das criptas tiveram significância estatística em todos os grupos de lesões estudados. As demais variáveis estudadas que não atingiram significância estatística, provavelmente, permitirão discriminar entre os tipos de lesão, quando magnificações e resoluções maiores estiverem disponíveis, avanços que já foram anunciados por fabricantes de endoscópios.

1.INTRODUÇÃO

As neoplasias do cólon representam uma das mais freqüentes do tubo digestivo. Os registros de prevalência, notadamente, no mundo ocidental e nos países desenvolvidos, mostram crescimento e os programas de rastreamento (*screening*) têm sido incentivados buscando a detecção precoce das mesmas propiciando com isto, condições aos pacientes de efetuarem a ressecção da lesão ainda em fase não invasiva.

Segundo o NCI-USA (National Cancer Institute, USA, May 2003), o câncer colorretal ocupa o quarto lugar em freqüência de diagnósticos por câncer nos EUA. Ocupa o segundo lugar em causa de morte por câncer naquele País.

Já no Brasil, segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 29 de maio de 2003), o câncer colorretal é a terceira causa mais comum de morte por câncer no Brasil. O número de casos novos previstos por este Instituto, para o ano de 2003 no Brasil é de 9.170 entre os homens e 9.800 entre as mulheres. O número de óbitos por câncer colorretal previsto para 2003 no Brasil é de 3.535 entre os homens e 4.095 entre as mulheres.

A partir da quarta ou quinta década de vida os pacientes e, principalmente, aqueles com maior possibilidade de desenvolverem neoplasia do cólon, devem se submeter ao exame endoscópico. Pacientes com história familiar de neoplasia do cólon, pacientes portadores de pólipos ou outras doenças do cólon que podem ter vinculação com o surgimento de câncer, merecem cuidado especial e maior vigilância.

A introdução da colonoscopia no armamentário diagnóstico e seu uso cada vez mais freqüente, representa um grande passo no diagnóstico precoce de câncer do cólon, no diagnóstico de suas lesões precursoras, como também propicia, através do tratamento endoscópico, a ressecção de muitas destas lesões, quer neoplásicas, quer lesões com potencial de progressão para câncer.

Dentro das estratégias estabelecidas nos programas de rastreamento do câncer do cólon e do reto, a American Gastroenterological Association (AGA, U.S.A.) considera a colonoscopia a melhor opção diagnóstica⁷⁷. Autores relatam, porém, que embora ela seja aceita pelos médicos como principal método de rastreamento é recomendada com pouca freqüência, sendo reservada mais para os pacientes de alto risco^{78,79,80}. Mas é importante apontar que esta realidade está mudando, tendo em vista recentes dados da literatura que mostram as grandes vantagens da colonoscopia^{81,82}.

O progresso tecnológico trouxe um notável acréscimo à colonoscopia representado pela magnificação de imagem, na qual um dispositivo permite grande ampliação da imagem colonoscópica sem perda da nitidez da mesma e permite visualizar detalhes das lesões que podem ser decisivos no julgamento diagnóstico e na tomada de decisão terapêutica.

Associado com a magnificação, o emprego de corantes representou outro grande benefício diagnóstico permitindo visualizar lesões antes mal percebidas, como também, melhor delimitá-las e detalhá-las.

Através da magnificação e sua capacidade de ampliar a imagem em até cem vezes³⁴, pode-se observar a estrutura fina da superfície (padrão de abertura de criptas - pits) como também, pequenas lesões. As imagens obtidas com a magnificação são análogas àquelas obtidas pela microscopia estereoscópica e ambas as técnicas buscam fazer um diagnóstico tecidual presuntivo³⁴. A habilidade para estabelecer um diagnóstico histológico à endoscopia é um longo sonho dos endoscopistas. De particular importância está a habilidade para diferenciação entre pequenas lesões benignas ou malignas.

A ressecção endoscópica de lesões elevadas, planas ou deprimidas, neoplásicas ou não, através de técnicas especiais, como as mucosectomias, a *hot biopsy* e outras, veio representar forte impacto no tratamento de lesões do tubo digestivo e, sem dúvida, as lesões do cólon foram as mais beneficiadas de tal avanço. Mas, para tal, é necessário o maior grau possível de certeza diagnóstica e dos limites da lesão, para que se possa ter segurança da indicação de ressecção, de que toda ela foi ressecada e que a terapêutica correta foi empregada. Deve-se lembrar também que as ressecções, dependendo de sua extensão, profundidade e localização, estão revestidas de riscos potenciais em graus variáveis, desde pequenas hemorragias, até hemorragias de maior monta e a perfuração do cólon.

A polipectomia colonoscópica que inclui a *hot biopsy*, polipectomia com alça e mucosectomia^{65,66}, apresenta um risco de sangramento e perfuração e a média dessas complicações, relatada na literatura, varia de 0,4% a 1,7%^{67,68,69,70}, que deve ser sempre considerada³⁸.

As indicações para a polipectomia endoscópica devem ser limitadas aos pólipos adenomatosos que têm potencial para o desenvolvimento em carcinoma colorretal invasivo. Entretanto, é considerado difícil diferenciar pólipos neoplásicos de não-neoplásicos baseado somente em observações da colonoscopia^{44,45}. Usando a colonoscopia com magnificação nós podemos observar a aparência dos

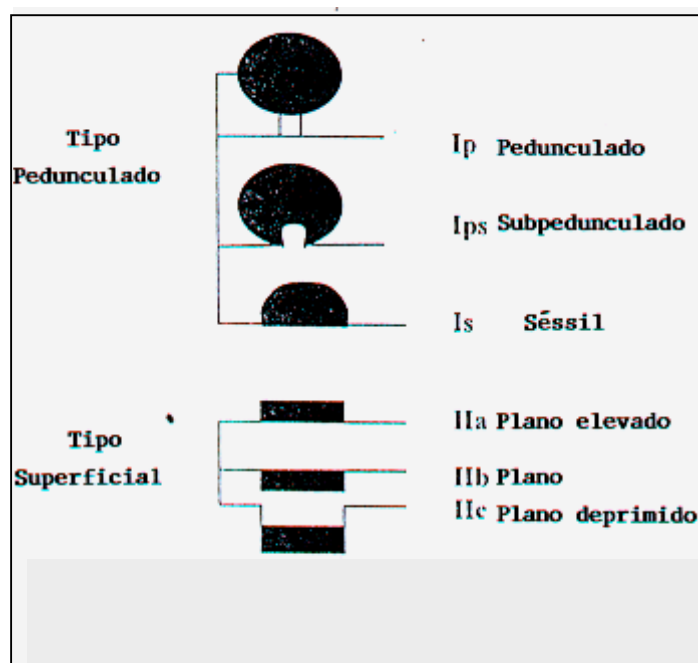
orifícios das criptas colônicas, que pode refletir sua estrutura histológica¹¹ e pode nos permitir a predição dos achados histológicos sem a tomada de biópsias³⁸.

Lesões muito pequenas, até mínimas, podem hoje ser adequadamente visualizadas e outro acréscimo importante na definição das mesmas é o emprego de classificações de acordo com seu aspecto morfológico à endoscopia.

A classificação mais consistente e de maior reconhecimento no detalhamento dos aspectos mínimos, quase microscópicos, da mucosa colônica e principalmente, de suas lesões, é a Classificação de Kudo que apresenta alta concordância com os dados histológicos^{36,39}.

As lesões do cólon são mais freqüentemente polipóides mas, podem também ser planas ou deprimidas.

Figura 1 – Classificação macroscópica do câncer colorretal precoce(Escola Japonesa)



O primeiro caso de pólipos retais foi relatado, aproximadamente, há 300 anos³¹. Com o tempo, os patologistas descobriram que pólipos protrusos esporádicos (exofítico ou polipóide) eram inócuos, mas, que poderiam trazer um risco

potencial de evolução para carcinoma³². Adenomas protrusos, grandes e esporádicos revelaram displasia de alto grau como também formações vilosas à histologia e se mostraram muito agressivos³².

Há 18 anos Muto et al., detectou adenomas planos, não protrusos à endoscopia, lançando uma alternativa na seqüência adenoma-carcinoma³³.

O advento da videocolonosopia com magnificação de imagens, com alto poder de resolução durante os anos 90, melhorou a análise visual das microestruturas.

1.1 Videocolonosopia com magnificação de imagens

A observação endoscópica da estrutura fina da mucosa colônica tornou-se possível por meio da magnificação da imagem videocolonoscópica e o desenvolvimento dessa representou significativo avanço do diagnóstico colonoscópico⁶.

A interposição de microlentes sobre a unidade eletrônica (CCD) do instrumento endoscópico produz a magnificação do sinal luminoso captado pela unidade eletrônica.

Os instrumentos disponíveis no presente, ampliam a imagem endoscópica em 40x-100x com alta resolução. Aumentos dessa magnitude produzem imagens que são similares às obtidas por estereomicroscopia.

A cromoscopia (uso de corantes como índigo-carmin a 2-4% ou pyoktanin-blue a 0.1%), permite a definição dos contornos, superfície e aberturas das glândulas das lesões, sendo essencial para o exame com magnificação⁷.

Em 1978, a utilidade da magnificação endoscópica foi inicialmente relatada em um caso de gastrite atrófica⁶⁹. Naquele mesmo ano, Tada et al.⁷⁰ reportou que a imagem magnificada permitia uma melhor definição da severidade de doenças inflamatórias do cólon e a correlação com os tipos histológicos de lesões polipóides.

Em 1980, Nishizawa et al.⁷¹ relatou que o adenoma, pequenas lesões carcinomatosas em adenomas e carcinoma mucoso mostraram diferentes padrões de orifícios de criptas, quando observados pela colonoscopia com magnificação.

1.1.1 Aspectos próprios da mucosa colônica (vilos, *pits*, classificação)

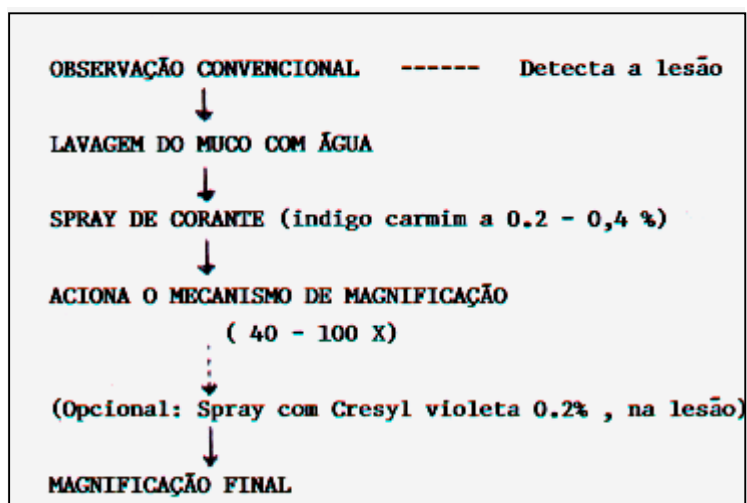
A mucosa colônica apresenta uma superfície relativamente lisa devido à ausência de vilos. Glândulas tubulares retilíneas são formadas logo acima da *muscularis mucosae* e se alongam até a superfície, exteriorizando-se no lúmen na forma de orifícios arredondados (*pits*)*.

Existem numerosas aberturas na mucosa colônica que representam as Glândulas de Lieberkühn e são circunscritas por um padrão de sulcos³⁵. Investigações prévias têm indicado que o padrão das *pits* se correlaciona bem com a estrutura histológica³⁶. A magnificação de imagens associada ao uso de corantes torna o exame endoscópico mais detalhado. A mucosa é examinada microscopicamente observando-se a arquitetura e o tamanho normal das *pits* ou o seu dimorfismo e desorganização, em casos patológicos.

A magnificação possibilita o diagnóstico de foco das criptas aberrantes (ACF), que é considerado o primeiro fenótipo da expressão da neoplasia colorretal. Este nível de diagnóstico precoce é um forte preditivo desse avanço tecnológico, que poderá ser utilizado em programas de triagem para a prevenção do carcinoma colorretal.

* *Pits (pit pattern) - Forma da abertura das criptas do cólon*²⁷.

Figura 2 – Procedimento de magnificação



(Seqüência dos procedimentos até a magnificação final)

Uma sequencia de corantes pode ser usada para melhor demonstração da superfície mucosa. Usando o índigo-carmin, os orifícios das aberturas glandulares começam a reter este corante, de forma a demarcá-las. O uso de cresyl-violeta cora as margens das pits, promovendo ,ao final, uma clara definição no padrão das criptas³⁴.

Diversas classificações do padrão das *pits* têm sido elaboradas por diversos investigadores japoneses.

Mitooka et al., usando magnificação colonoscópica e cromoscopia com índigo-carmin, mostrou que o padrão de criptas de pólipos neoplásicos pode ser seguramente discriminado daquele padrão das criptas de pólipos não-neoplásicos⁵⁵.

Kudo et al.²⁸, utilizando o recurso endoscópico da magnificação de imagens, mostrou que o padrão de abertura das glândulas (chamado de *pit-pattern*) se correlacionou bem com os achados histopatológicos das lesões. Descreveu diferentes tipos endoscópicos. pólipos - tipo I são caracterizados por pits circulares, regulares em tamanho e em arranjo. Esse padrão está associado à mucosa colônica normal; pólipos - tipo II têm *pits* regularmente arranjadas, que são mais largas que as normais e têm uma forma estelar; nos pólipos - tipo III L (L se refere a largo ou longo) as *pits* são alongada; nos pólipos - tipo III s (s se refere

a curto (short) ou pequeno (small)). As *pits* são compactamente arranjadas e menores que as normais; pólipos - tipo IV têm *pits* ramificadas; o padrão de *pits* dos pólipos do tipo V é subdividido em um padrão irregular das *pits* (não completamente estrutural) e o tipo não estrutural (áspero, quase com ausência de *pits*)²⁸.

Apesar das controvérsias que despertou, a classificação original de Kudo¹¹ (Figura 3) é a que apresenta maior aceitação. Essa classificação divide as *pits* em 5 tipos de acordo com a morfologia e o tamanho do orifício luminal:

- *Tipo I* - O padrão de *pits* normal, sendo as glândulas colônicas retilíneas, não-ramificadas, de orifícios arredondados arranjados a intervalos regulares;
- *Tipo II* - São *pits* em forma de cruz ou de estrela, com maior diâmetro que as *pits* normais. Esse tipo é encontrado em lesões hiperplásicas ou em lesões mistas compostas por tecido adenomatoso-hiperplásico (*serrated* adenoma). Nesse último caso, as *pits* apresentam-se maiores em diâmetro do que as *pits* hiperplásicas;
- *Tipo III* - São *pits* alongadas, levemente curvas ou ovaladas e maiores em diâmetro do que as normais. É o padrão mais freqüentemente apresentado por lesões adenomatosas. Essa morfologia é resultado da estrutura luminal dilatada e de ramificações glandulares exteriorizando-se através do mesmo orifício. Pólipos adenomatosos, freqüentemente, exibem este padrão, especialmente, os menores de 1cm de diâmetro;
- *Tipo IV* - padrão presente mais comumente em lesões colônicas planas. Consiste de pequenas *pits* arredondadas, arranjadas de forma compactas e menores em diâmetro do que as normais. Esse padrão de pequenas *pits* é resultado da estrutura tubular encurtada, não ramificada e retilínea apresentada por esse tipo de glândula neoplásica. Enquanto as *pits* alongadas, freqüentemente, apresentam displasia de leve a moderada, as

pits pequenas estão associadas à displasia severa ou carcinoma *in situ*¹²;

- *Tipo IV* - a combinação de glândulas neoplásicas ramificadas, exteriorizando-se em local comum, forma *pits* tortuosas, longas e maiores que as adenomatosas ovais. Essa morfologia é freqüentemente, observada em grandes lesões polipóides sésseis ou pediculadas e em lesões superficiais de espalhamento lateral (LST) com componente viloso;
- *Tipo V* - glândulas disformes, irregulares e desorganizadas, circundadas por abundante tecido fibromatoso ou inflamatório, formam esse último tipo de Classificação de Kudo, que se apresenta como apagamento difuso e irregular das *pits*. Esse padrão é resultado de malignização glandular, sendo observado, freqüentemente, em lesões invasivas da submucosa.

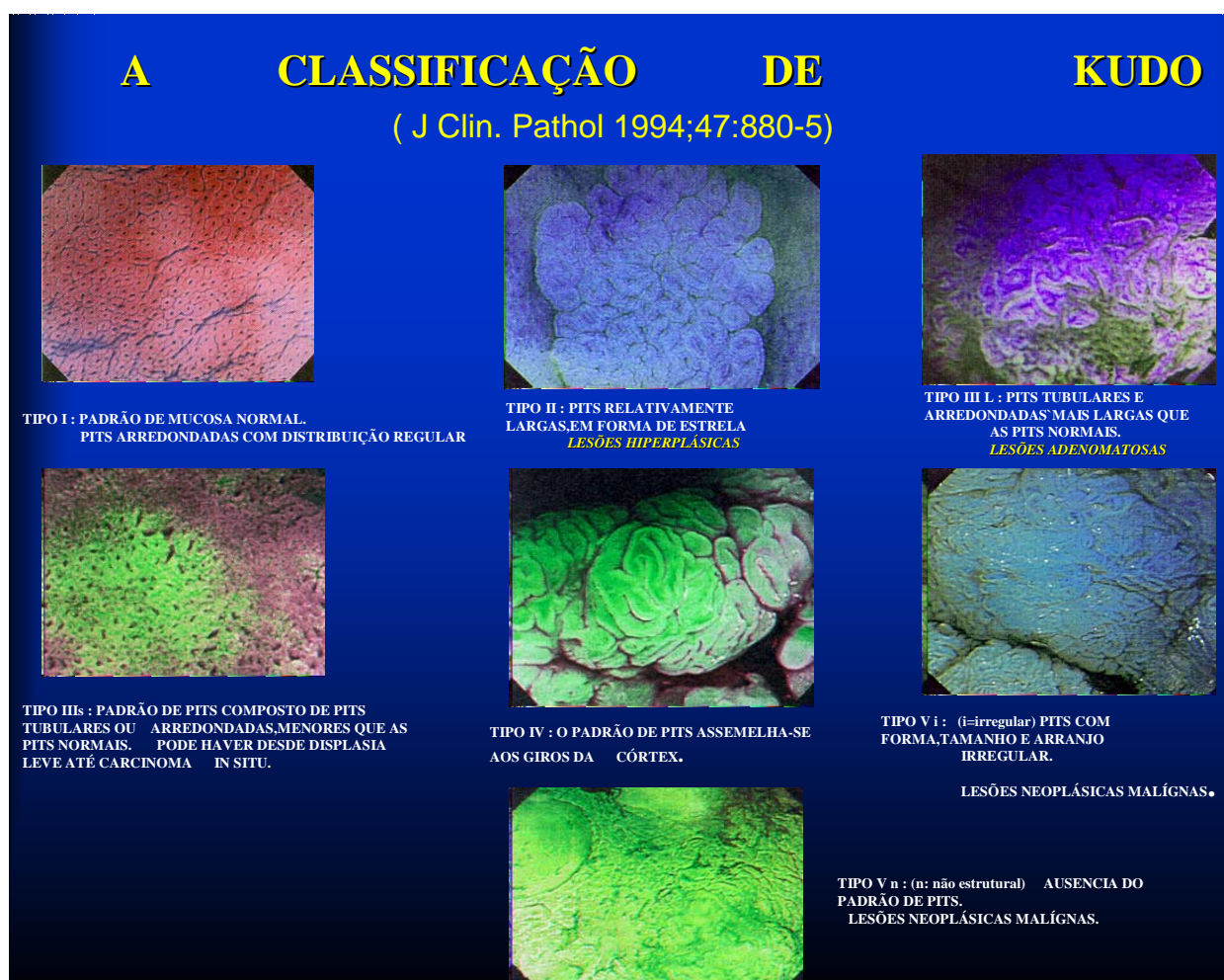


Figura 3 : Classificação de Kudo

Pequenos pólipos hiperplásicos são freqüentemente, diagnosticados na colonoscopia. Uma vez que o padrão de *pits* de lesões hiperplásicas é distinto das lesões adenomatosas, a magnificação da imagem torna possível o diagnóstico endoscópico diferencial dessas lesões e orienta o endoscopista para evitar polipectomias desnecessárias de pólipos hiperplásicos⁶.

O diagnóstico presuntivo do grau de displasia da lesão adenomatosa é outro predicativo da magnificação de imagem. A presença de pequenas *pits* (tipo IIIs) é indicativa de lesão com maior grau de displasia¹¹.

Por outro lado, a ausência de *pits* na superfície da lesão (tipo V), pode estar associada a invasão da submucosa¹¹.

A magnificação de imagem também é útil na avaliação das margens das lesões, para se observar a presença de *pits* neoplásicas¹³.

Alguns investigadores têm adotado a magnificação de imagem no seguimento de pacientes com doença inflamatória intestinal⁶.

A observação da arquitetura da mucosa intestinal e o arranjo das pits permite tanto a previsão de recorrência da doença, quanto a monitoração da resposta ao tratamento clínico. Na retocolite ulcerativa, o exame do padrão das aberturas de glândulas é útil no diagnóstico das lesões displásicas e pode dirigir as biópsias para as áreas específicas, tornando mais produtivo o *screening* do carcinoma colorretal.

A endoscopia com imagens magnificadas já está sendo usada em exames do esôfago¹⁴ e, mais recentemente, há relatos da utilização da magnificação de imagens na endoscopia do colédoco (videocolédocoscopia com magnificação de imagens), mostrando sua utilidade no diagnóstico de alterações malignas muito pequenas e neoplasias precoces do ducto biliar¹⁵.

As aplicações clínicas acima descritas e as por serem desenvolvidas, conferem à magnificação de imagem, excelentes perspectivas da sua aplicação no diagnóstico precoce e no tratamento endoscópico das lesões colorretais. O desenvolvimento de futuros avanços tecnológicos, como o CCD megapixel, tornará a imagem endoscópica de magnitude e resolução suficientes para sustentar o conceito de patologia endoscópica virtual.

Dentro do objetivo de melhorar a detecção de lesões, buscando também métodos menos invasivos e, conseqüentemente, com menor chance de complicações, outras técnicas estão sendo desenvolvidas na tentativa de um melhor e mais seguro diagnóstico.

A colonoscopia virtual (Colonografia Tomográfica Computadorizada) é um novo método diagnóstico para o cólon, desenvolvido a partir da tomografia axial computadorizada e empregando tecnologia de realidade virtual⁸⁸. Porém, os autores de recente estudo mostraram que esse método ainda está em fase evolutiva. No momento, apresenta problemas que podem limitar a sensibilidade e a especificidade e que associado ao fato de não apresentar possibilidade terapêutica, o tornam mais similar ao enema opaco que a colonoscopia⁸⁸. Outro emprego da colonoscopia virtual em um estudo de rastreamento, demonstrou

que o método é razoável e não-invasivo, para detecção do câncer precoce e de adenomas com dimensões maiores que 5mm⁸⁹.

Mas, todos esses aspectos diagnósticos até aqui comentados, são subjetivos, ou seja, dependem da interpretação do colonoscopista durante a realização do exame e, conseqüentemente, de seu preparo, treinamento, experiência e acurácia para a definição diagnóstica e a decisão da remoção ou não da lesão. Essa decisão é da maior importância, pois pode representar o ato decisivo na resolução da doença do paciente. Assim, também, a decisão de não submeter o paciente a um risco desnecessário, se a lesão não exigir ser retirada por não representar risco evolutivo.

Assim sendo, tudo que for possível para tornar o diagnóstico o mais preciso deve ser feito, pois isto vai nortear a conduta a ser tomada, levando sempre em conta o risco-benefício da proposta terapêutica.

Estudos morfométricos de lesões colônicas vêm sendo desenvolvidos e a literatura demonstra que os mesmos só estão sendo feitos em nível histológico (espécimes de biópsias ou de lesões retiradas durante a colonoscopia). O presente estudo objetiva desenvolver métodos morfométricos em imagens endoscópicas de lesões do cólon.

O início de um estudo morfométrico digital se dá na digitalização da imagem da alteração colônica obtida por colonoscopia com magnificação de imagens, pois toda imagem digitalizada pode ser quantificada e dessa quantificação se podem extrair, através de programas especiais de análise da imagem, informações objetivas na composição diagnóstica.

1.2 Análise da imagem digital

A imagem digital é formada a partir de um sistema binário, portanto, descontínua em espaço e amplitude¹⁶.

A análise de imagem digital consiste no uso de computadores para derivar informação numérica relacionada a características da imagem selecionada tais

como, perímetros, áreas, densidades ópticas e outras¹⁷. O processo de análise de imagem pode ser dividido em vários estágios:

- 1) Aquisição e transcrição da imagem para o formato digital;
- 2) Processamento (ou condicionamento) da imagem;
- 3) Segmentação;
- 4) Extração de características morfométricas e fotométricas;
- 5) Análise de características;
- 6) Classificação.

1.2.1 Aquisição e transcrição da imagem para o formato digital

A aquisição de imagens inclui vários métodos que utilizam videocâmaras ou CCDs, aquisição de imagens a partir de fotografias, imagens videoendoscópicas, *scanners* e outros equipamentos que produzam informação visual. A imagem adquirida é então convertida através de um circuito eletrônico denominado conversor a/d ou analógico/digital. Os CCDs são dispositivos sensores posicionados em uma matriz que convertem informações contínuas no espaço, em unidades discretas elementares, como o elemento de imagem ou pixel, no caso de imagens. É assim realizada a digitalização no espaço (ou amostragem espacial). A energia luminosa projetada no CCD é convertida em carga elétrica nos sensores. Os conversores a/d são capazes de converter esta carga⁵. Ocorre assim a digitalização em amplitude (ou quantização). Na colonoscopia moderna, as imagens selecionadas pelo examinador ao serem capturadas, já o são no formato digital, através de digitalizadores acoplados ao videocolonoscópio (Fujinon, Olympus - Japão).

1.2.2 Processamento de imagem

Uma imagem digital pode necessitar de processamento que pode corrigir ou minimizar problemas. Essa etapa permite a extração de informação com ou sem compactação de dados^{18,19,20} e inclui:

- a) *Correção da imagem*: permite reduzir ou eliminar efeitos de iluminação da imagem que possam ter sido originados por imperfeições no dispositivo detector (videocolonoscópio), iluminação inadequada por efeito de descentralização, baixa intensidade ou não-uniformidade;
- b) *Melhoria de imagem*: inclui manipulação de contraste, equalização de cores e tonalidades, diversos filtros, análise fractal, adição, subtração e multiplicação de imagens.

1.2.3 Análise das características e classificação

Os programas de análise de imagens atuais geram planilhas numéricas em formatos compatíveis com a maior parte dos programas comerciais, tais como Excel (Microsoft, Richmond - EUA). Alguns deles possuem funções estatísticas básicas implementadas mas, usualmente, são necessários outros programas estatísticos mais completos.

1.2.4 Interpretação da imagem

Na descrição das etapas da análise de imagem, a maior parte da literatura não ressalta um dos grandes problemas envolvidos no processo: a correta identificação dos objetos em estudo. Automóveis e aviões já conseguem realizar procedimentos de navegação e aterrissagem com o apoio de sistemas de visão computacional e inteligência artificial e virtual em qualquer situação, incluindo respostas autônomas, imprevistos e capacidade de aprendizado²².

Dois conceitos são fundamentais para a especificação das imagens digitais:

- 1) *Resolução espacial*: define o número de elementos de imagem (pixels) que compõe a imagem;
- 2) *Profundidade*: número de tonalidades ou cores exibidas pela imagem⁵.
No presente estudo trabalhamos com imagens de 640x480 pixels e com 16 milhões (24 bits) de tonalidades nas imagens endoscópicas.

1.2.5 Arquivos de imagem

Arquivos de imagem com tamanhos a partir de um *megabyte*, o que se traduz por imagens de 640x480 elementos de imagem e cores de 24 bits, apresentam dificuldades, por seu tamanho, tanto para armazenamento, como para transferência remota mas possuem informações necessárias para mensuração. Para procedimentos de morfometria (descrição quantitativa de estruturas), esses arquivos devem ser utilizados²⁵.

Alguns formatos comuns de arquivos de imagem, entre outros, são: *bmp* (*bitmap format*), *tiff* (*tagged image file format*), esse é o formato que utilizamos no presente trabalho; *tga* (*truevision graphic archive*); *gif* (*graphic interchange format*); *pict* (*picture*); *lzw* (*lempel ziv-welch*); *jpeg* (*joint photographic experts group*).

Arquivos de imagem podem ser comprimidos ou não. Existem algoritmos de compressão sem perdas, onde toda informação é preservada, ou seja, onde a imagem original é exatamente recuperada, sem qualquer perda. Existem conversões de arquivos *tiff* com e sem perdas. O formato mais comumente utilizado é o chamado *jpeg*. Ele permite a redução do tamanho de arquivos com perda imperceptível (subvisual) da resolução, desde que seja utilizada uma taxa de compressão baixa. Esse foi o formato que utilizamos em trabalho recente sobre digitalização de imagens endoscópicas²⁶.

1.2.5.1 Segmentação

Os 3 métodos principais de segmentação são: o interativo, o manual e o automático. No presente estudo utilizamos o manual e interativo para a extração das características estudadas.

Diferentes métodos podem ser utilizados para segmentar uma imagem, ou seja, delinear precisamente o objeto ou conjunto de objetos que será medido. Essa segmentação foi utilizada por nós neste trabalho em quase todas as etapas de medidas morfométricas, por que todas as contagens e medições realizadas foram feitas em segmentos (áreas/superfície, linhas/superfície, varredura/superfície) selecionados da imagem colonoscópica tanto da lesão, como da mucosa normal, determinados por nós. O programa de análise de imagem empregado neste estudo permite as mais variadas formas de segmentação da imagem, permitindo com isto, medições mais exatas e maior facilidade de efetuá-las.

A segmentação de imagem pode ser guiada por sistemas especialistas²³, que são programas de computador desenhados para substituir ou reproduzir os métodos de raciocínio de um especialista humano²⁴.

1.2.5.2 Extração de características morfométricas

Essa etapa é realizada nas regiões selecionadas pela segmentação, onde programas de computador podem extrair informações sobre várias características geométricas, tais como áreas ou perímetros.

Os programas de análise de imagem permitem a extração dos dados morfométricos em suas mais variadas formas. Esses programas começam a ficar mais comuns e fáceis de serem encontrados e alguns em versões gratuitas na Internet²¹. Tais versões, usualmente, extraem apenas características morfométricas.

1.3 Morfometria

É a descrição quantitativa de estruturas. É a mensuração de estruturas por algum método¹.

Utilizou-se neste estudo, técnicas de quantificação por análise de imagem digital, para avaliação de características morfológicas de lesões colônicas observadas inicialmente a videocolonoscopia com magnificação de imagens.

Os objetivos principais da quantificação são acrescentar objetividade na avaliação de casos e utilizar métodos capazes de aumentar as capacidades diagnóstica, prognóstica e, possivelmente, terapêutica².

Medir é um procedimento científico básico e muito antigo. As mensurações permitem definir pontos de referência, medidas descritivas básicas de valor e variações que servem também, na avaliação da reprodutibilidade dos procedimentos e os primeiros empreendimentos nessa área são relativamente recentes³.

Estudos quantitativos permitem detectar e documentar a significância de alterações mínimas, como a nível celular ou tecidual. Processos patológicos incipientes, como os que detectamos com frequência na colonoscopia, efeitos de exposição a agentes químicos, físicos ou qualquer outra situação que provoque sutis variações da normalidade, podem ter a sensibilidade de detecção aumentada através das técnicas de mensuração⁴.

A morfometria e a fotometria fornecem a base para a quantificação em biologia. Áreas, superfícies e formas são variáveis estudadas pela morfometria, que também, inclui procedimentos planimétricos e estereológicos.

A planimetria é o termo utilizado para mensurações geométricas limitadas a duas dimensões e estereologia é o conjunto de técnicas usadas para a obtenção de informações quantitativas sobre características geométricas. A estereometria é uma técnica que permite a obtenção de formas tridimensionais de um objeto a partir de pares de imagens estereoscópicas. Para fazer isto é necessário a modelagem da geometria da formação de imagens.

Os programas de morfometria digital que utilizamos foram os programas de imagem em computador denominados *Image pro 4.5 (Media Cybernetics Silver Spring - EUA)* e o programa *Image (NIH-EUA, Scion Corporation-EUA)*.

A morfometria e os dados extraídos de seu emprego, podem formar um programa de análise de imagens que, transformado em *software*, pode ser adaptado ao videoendoscópio.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Caracterizar lesões colônicas, através da análise de imagens digitais videocolonoscópicas magnificadas.

2.2 Específicos

- a) Obter características morfométricas de imagens colonoscópicas magnificadas de lesões hiperplásicas, adenomas e carcinomas do cólon, aferidas em relação à imagem da mucosa normal correspondente, por análise de imagem digital;
- b) Demonstrar quais as características morfométricas que apresentam possibilidades de discriminar as lesões precursoras de neoplasia, lesões neoplásicas e lesões não-neoplásicas em imagens com magnificação de 40 a 100 aumentos;
- c) Determinar possíveis incrementos tecnológicos para o desenvolvimento de novos sistemas de videoendoscopia, que incorporem a morfometria como ferramenta auxiliar na tomada de decisões.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Cálculo do tamanho da amostra

No presente estudo foram empregados métodos de morfometria digital para medidas, mensurações e quantificações.

Estão em análise diversas variáveis quantitativas e os resultados obtidos são diferenças de magnitudes moderadas e leves.

O tamanho amostral em torno de 30 por grupo diagnóstico é adequado para diferenças de magnitude moderada entre variáveis quantitativas (*Prof. Dr. Mário Wagner, Epidemiologia e Bioestatística, UFRGS, abril 2002*).

Na análise trabalhamos com testes quantitativos (paramétricos), que são mais adequados para variáveis quantitativas.

3.2 Material

O estudo foi desenvolvido em 2 etapas, denominadas treinamento (*Training set*) e desenvolvimento (*Testing set*), visando:

- a) Inicialmente, o aprendizado e a familiarização com a metodologia da morfometria digital;
- b) A seleção dos casos e das imagens magnificadas e seus diagnósticos histológicos finais;
- c) O conhecimento mais aprofundado e o emprego de classificações endoscópicas, como a de Kudo e treinamento de sua aplicação;
- d) A montagem final do arquivo de casos;

e) Desenvolvimento final do estudo.

A essas 2 etapas denominamos: *Training Set* e *Testing Set*.

3.2.1 Training Set

Inicialmente, foram utilizados 90 casos, selecionados de um arquivo especial de 100 casos de lesões colônicas com imagens endoscópicas magnificadas e submetidas a cromoscopia, divididas em 30 lesões hiperplásicas, 35 adenomas e 35 carcinomas. Todos esses casos provinham de um mesmo endoscopista com grande experiência em colonoscopia, magnificação e cromoscopia (Artur Parada). Todos os casos tinham também o diagnóstico histológico final e o grau na Classificação de Kudo. Esses casos compuseram o *training set*, base de treinamento dos métodos morfométricos utilizados.

A partir da imagem digital de cada um desses casos buscou-se a seleção daquelas que permitiam a leitura morfométrica e a aplicação dos diferentes métodos de quantificação e medida pelo programa de imagens empregado no presente estudo (Image Pro 4.5). As imagens selecionadas sofreram, então, a segmentação, análise e caracterização e o número de casos permitiu aprendizado no manejo adequado do método. (Resultados: Apêndice I).

3.2.2 Testing Set

Em um segundo momento procedeu-se à composição final do arquivo de casos, obtendo-se então, os 105 casos definitivos que compuseram o *testing set*. Esses casos foram selecionados, inicialmente, a partir da análise de 2.177 colonoscopias consecutivas, efetuadas nos anos de 2001 e 2002. Todos esses casos selecionados tinham suas imagens magnificadas e com cromoscopia, realizadas por um colonoscopista experiente nessas técnicas (Cláudio Rolim Teixeira), como também laudo histopatológico do diagnóstico final das alterações evidenciadas e graduação na Classificação de Kudo.

Das 2.177 colonoscopias foram selecionados, inicialmente, 714 casos que continham documentação de imagem colonoscópica magnificada.

Dessas 714 procedeu-se nova seleção, baseada na qualidade da imagem magnificada e na correlação com o diagnóstico reduzindo-se então, para 218 casos (imagens) e desses foram selecionados 71, que somados a 34, selecionados do arquivo inicial de 100 casos do *training test* (A.A.P.), formaram o arquivo definitivo de 105 casos para o emprego do método morfométrico digital (*testing set*).

Cada imagem desses 105 casos foram consideradas de qualidade adequada por 5 observadores (C.S., J.C.P., V.D.S., C.R.T., A.A.P.) conhecedores de imagens endoscópicas.

3.3 Método

Cada um dos 105 casos estudados, teve suas imagens videocolonoscópicas magnificadas convertidas em imagens digitais. Essas imagens digitais passaram por um estudo morfométrico, através de um *software* específico (Image Pro plus 4.5) em computador.

3.3.1 Processamento da imagem

Todas as imagens que compuseram o arquivo final de imagens foram originalmente capturadas e digitalizadas no equipamento padrão de captura de imagens, quando da realização da colonoscopia. O sistema de captura empregado foi o da marca Fujinon (Japão). O passo seguinte foi submeter cada imagem ao programa *Paint* (Microsoft-USA) armazenando cada uma, como formato *bitmap* e compondo um arquivo. A seguir, cada uma dessas imagens foi submetida ao programa *Irfan View* que se encontra no programa image do NIH-USA. Através da ferramenta *Batch Conversion*, do *Irfan View*, procedeu-se a conversão para o formato tiff.

A partir daí, as imagens estavam prontas, em formato tiff, para serem analisadas do ponto de vista morfométrico pelo programa Scion, que faz parte do programa de análise de imagens Image Pro plus 4.5. Esse programa Scion dispõe de diversas ferramentas para análise morfométrica, para mudança de padrões de cores nas tabelas, entre outras propriedades (vide figuras 4, 5 e 6).

3.3.2 Segmentação e extração de características morfométricas

A segmentação da imagem foi feita através das ferramentas do programa permitindo com que a secção de imagem segmentada tivesse a forma e o tamanho adequados à análise da lesão. Sempre a área e o formato da segmentação efetuada na lesão foi rigorosamente, a mesma da segmentação da mucosa normal adjacente à lesão.

As características morfométricas pesquisadas em cada uma das lesões foram:

- a) Contagem do número de aberturas de glândulas (pits) na superfície mucosa, por marcação manual, em um segmento determinado de área (segmento esse obtido pelo programa de imagem), extraído da lesão e (de absoluto e idêntico tamanho e formato de área) da mucosa normal adjacente à lesão (vide figuras 7 , 8,9,10 e 11);
- b) Medida dos diâmetros horizontal e vertical da abertura das criptas glandulares tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente à lesão, por medida manual e interativa, em um segmento de área extraído pelo programa de imagem, de idêntica forma e tamanho, quer na superfície da lesão, quer na superfície da mucosa normal. De cada segmento de área analisado tanto da lesão, como da mucosa normal, foram feitas medidas dos diâmetros horizontal (largura) e vertical (altura) em 8 criptas. O critério de seleção dessas 8 criptas foi por serem as mais nítidas na área extraída em exame. Foram medidas tendo como valor unitário a unidade de imagem (1 pixel) e registradas em seqüência, abaixo do campo visual onde se encontra a área de imagem extraída,

constando a medida horizontal como numerador e a medida vertical como denominador, para posterior transposição para planilhas de registro, tabulação e análises estatísticas (vide figuras 12 e 13);

- c) Caracterização da forma e cálculo de área do perfil linear (*linear plot profile*). Utilizando uma ferramenta do programa de imagens (Image Pro), mais propriamente de análise de mensuração, é feita uma análise de perfil linear de um determinado segmento da superfície da lesão e de idêntico tamanho e orientação da superfície da mucosa normal adjacente. Essa forma de análise é apresentada em formato gráfico, de desenho plano, variável conforme a textura e regularidade da superfície analisada por esse perfil linear. É medida a altura das saliências representadas numericamente na coluna da esquerda da representação gráfica, a partir de um dado numérico mínimo da base e o dado numérico máximo do topo. A área interna desse desenho plano é medida numericamente (cálculo direto de área) e a característica da linha que traduz a textura e regularidade da superfície é analisada por seus espaços planos, formações elevadas, abauladas, puntiformes (*spikes*), reentrâncias ou outras. Isso se aplica, novamente, tanto para a lesão, como para a mucosa normal. Utilizando-se ferramentas de morfometria do Image Pro são feitas as análises de: área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal (vide figuras 14,15 e 16);
- d) Caracterização da forma e cálculo de área do perfil (*plot profile*). Utilizando uma ferramenta do programa de imagens, mais uma vez, de análise de mensuração é feita uma análise de área superficial de um determinado segmento (área), extraído da superfície da lesão e de idêntico tamanho e formato da superfície da mucosa normal adjacente. Essa forma de análise apresenta-se, novamente, em formato gráfico, de desenho plano, variável conforme a textura e regularidade da superfície analisada por este perfil de área. Utilizando-se ferramentas de morfometria do image pro são feitas as análises de área, perímetro e perímetro 2 (vide figuras 17,18,19,20 e 21);

e) Caracterização da forma e cálculo de área do perfil de superfície (*surface plot profile*). Utilizando outra ferramenta do programa de imagens, mais uma vez, de análise de mensuração, é feita uma análise de varredura de área da superfície de um determinado segmento (área) extraído da superfície da lesão e de idêntico tamanho e formato da superfície da mucosa normal adjacente. Utilizando-se ferramentas de morfometria do programa são feitas as análises de área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal (vide figuras 22,23,24,e,25);

Todos os dados obtidos no programa de imagem, quando da análise dos diferentes métodos empregados e relatados acima, são transpostos para tabelas e planilhas do formato Excel para posterior análise. Todas as imagens, tanto originais, como as imagens pós-análise e caracterização dos aspectos morfométricos são arquivadas no formato tiff (*tagged file image format*), sem compressão e, por isto, preservam a totalidade da informação relativa a cada pixel.

Figura 4 – Imagem colonoscópica no Programa Paint

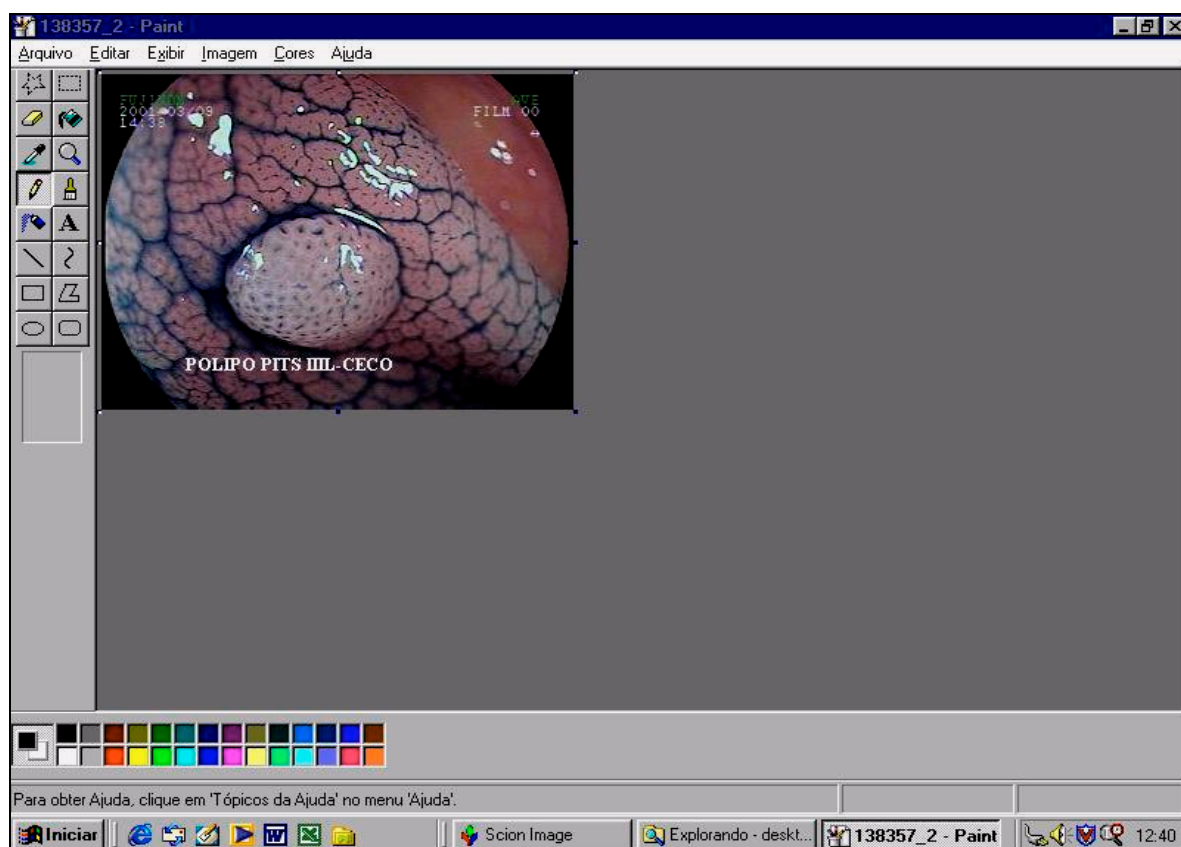


Figura5 – Desktop – Scion Image

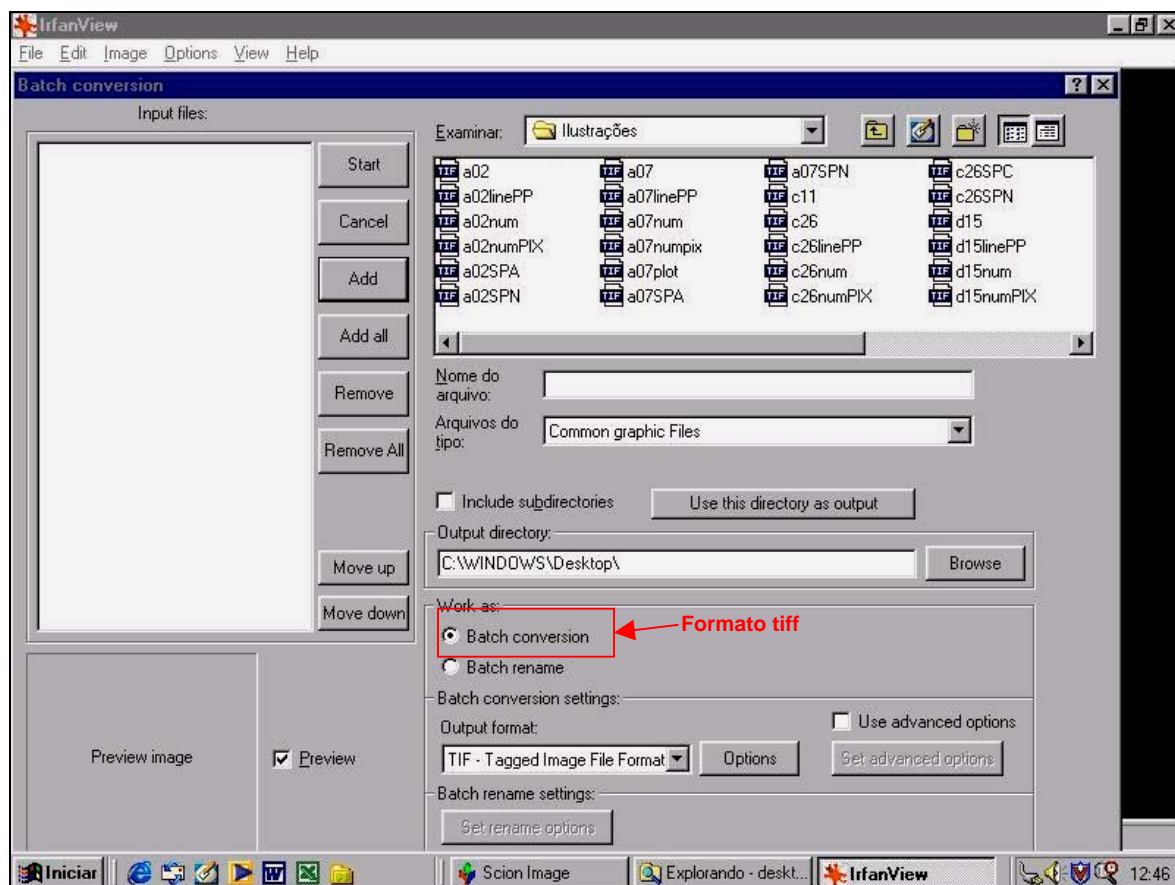


Figura 6 - Scion

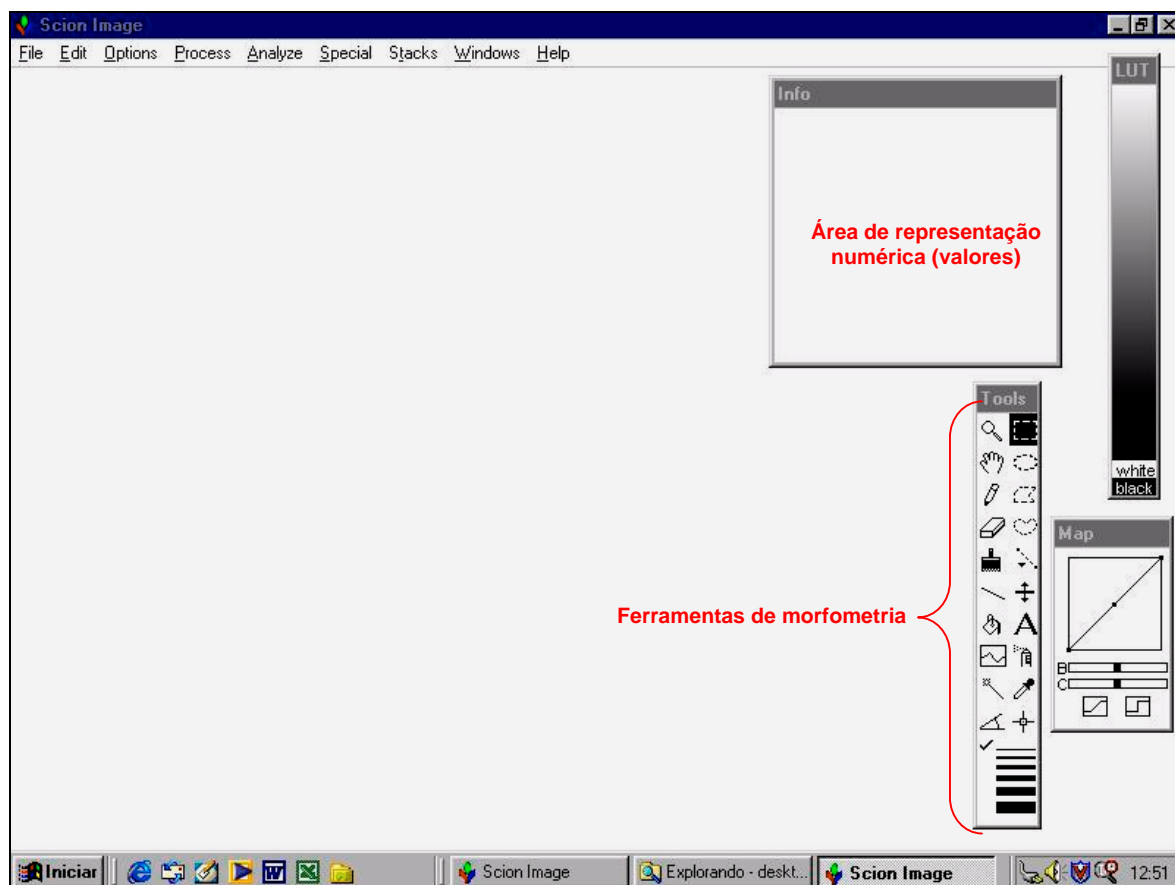


Figura 7 – Contagem de pits

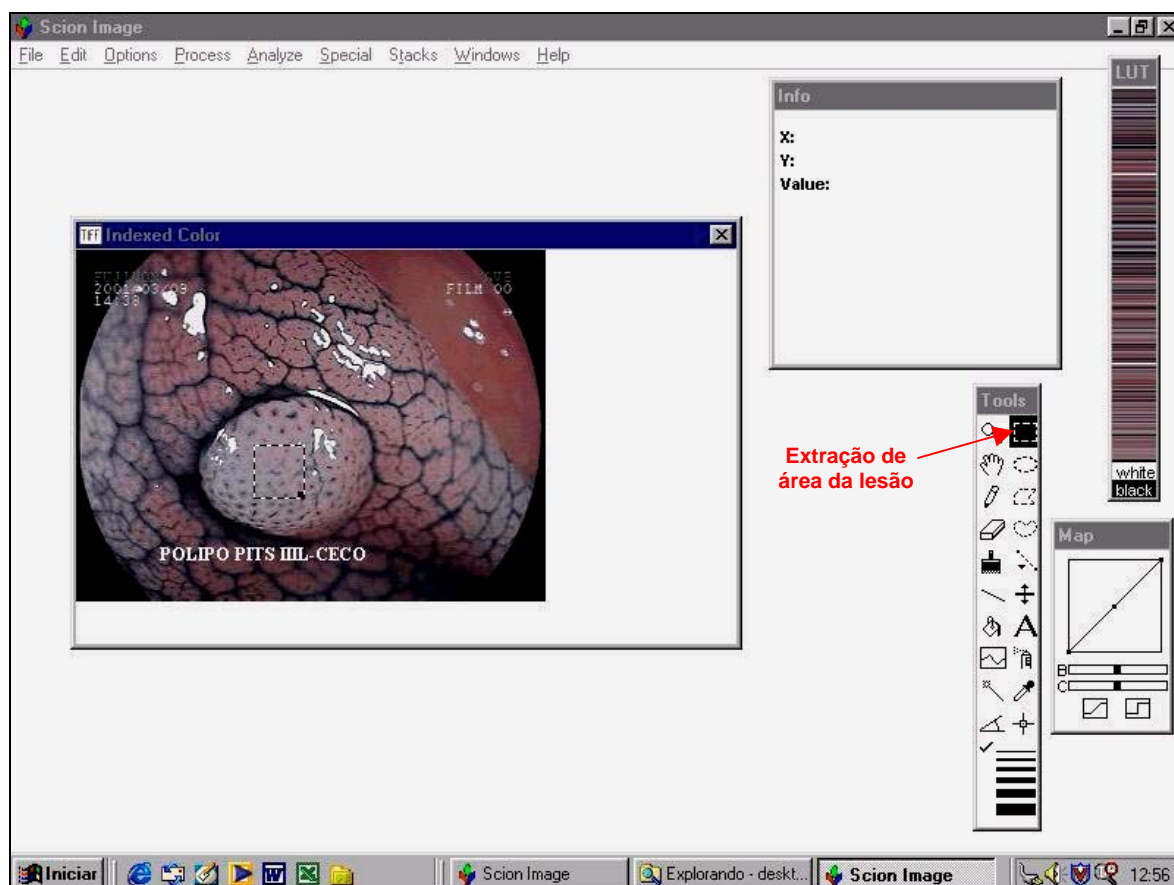
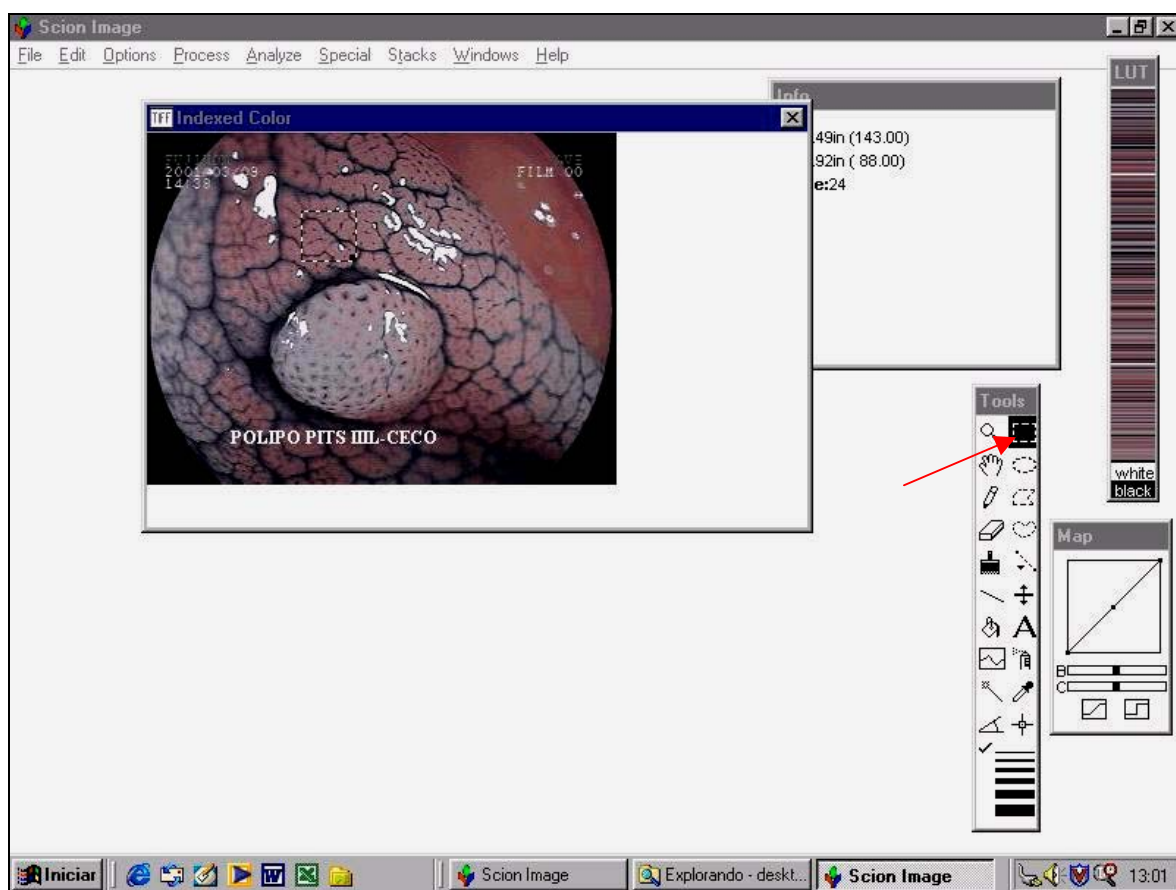
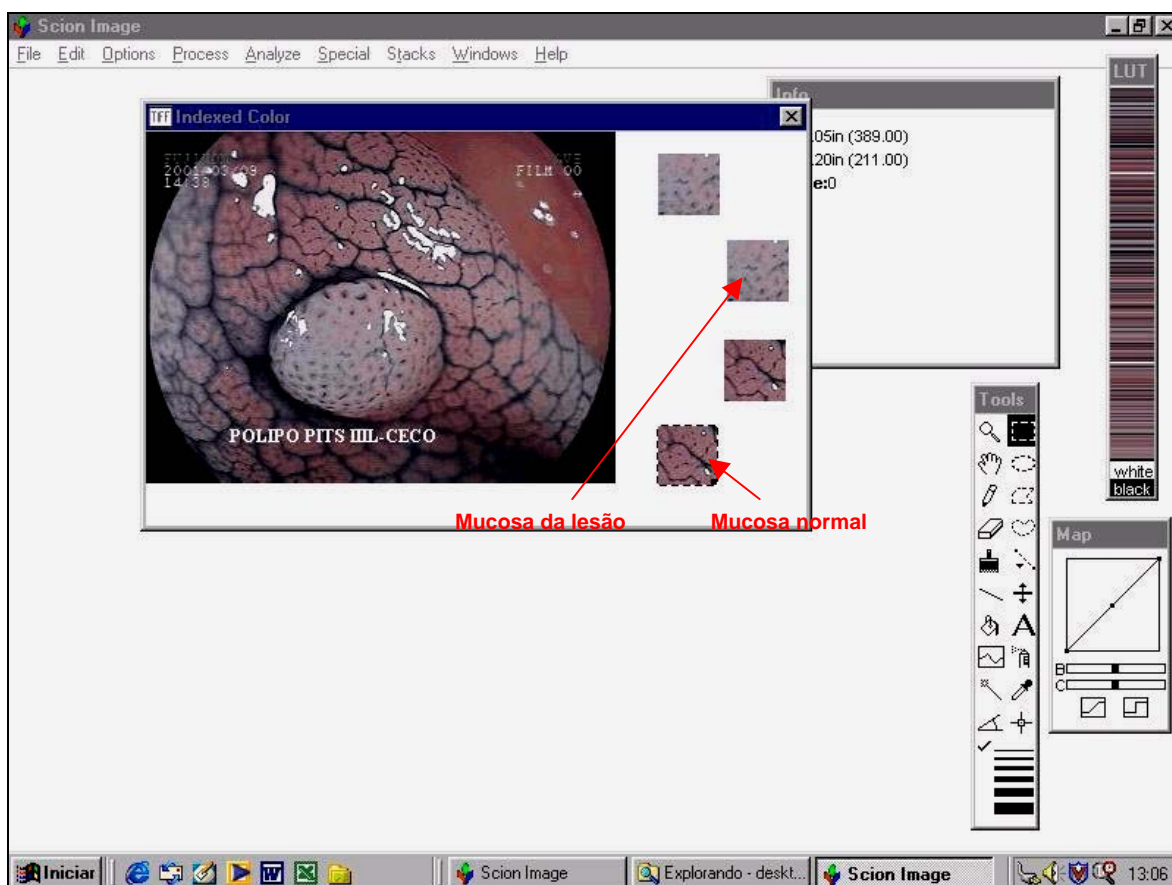


Figura 8 – Contagem de pits



Extração de área da mucosa normal

Figura 9 – Contagem de pits



Formação das imagens para contagem (em duplicata)

Figura10 – Contagem de pits

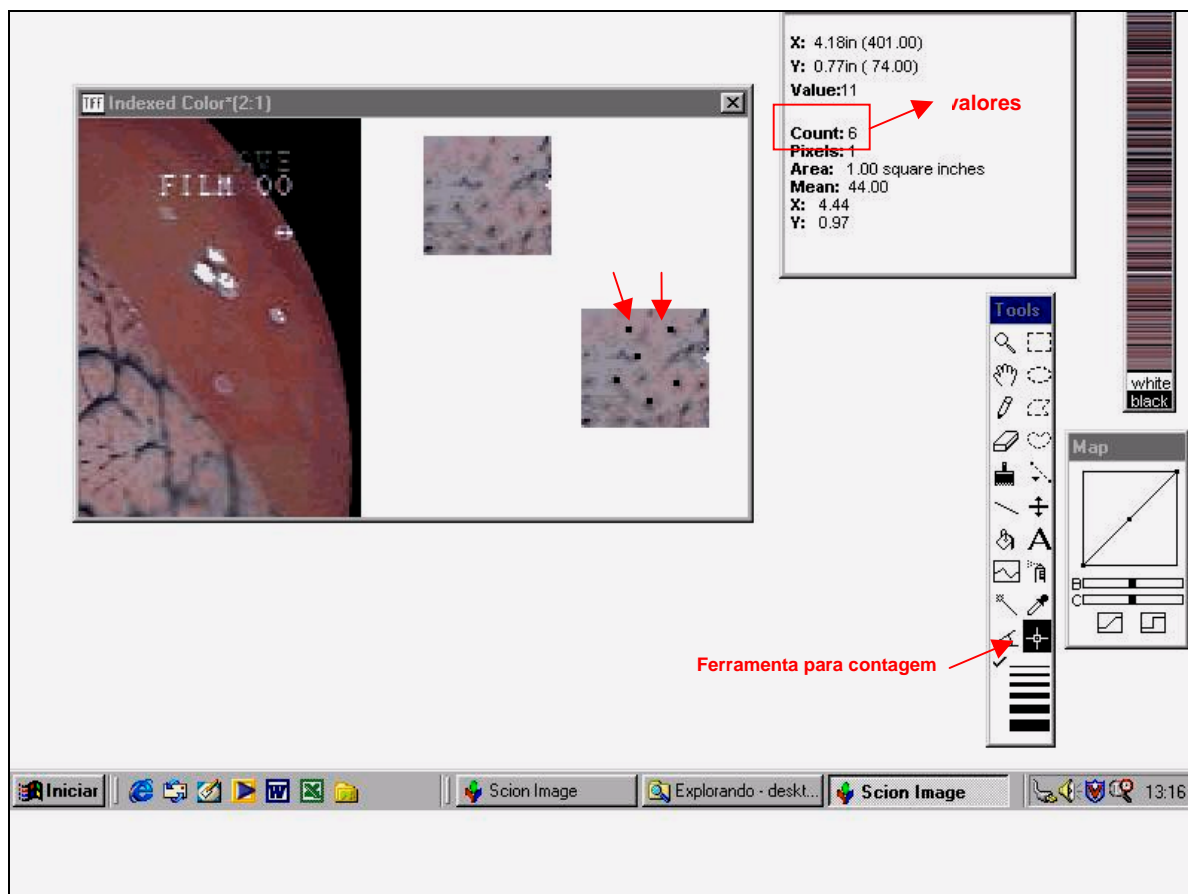
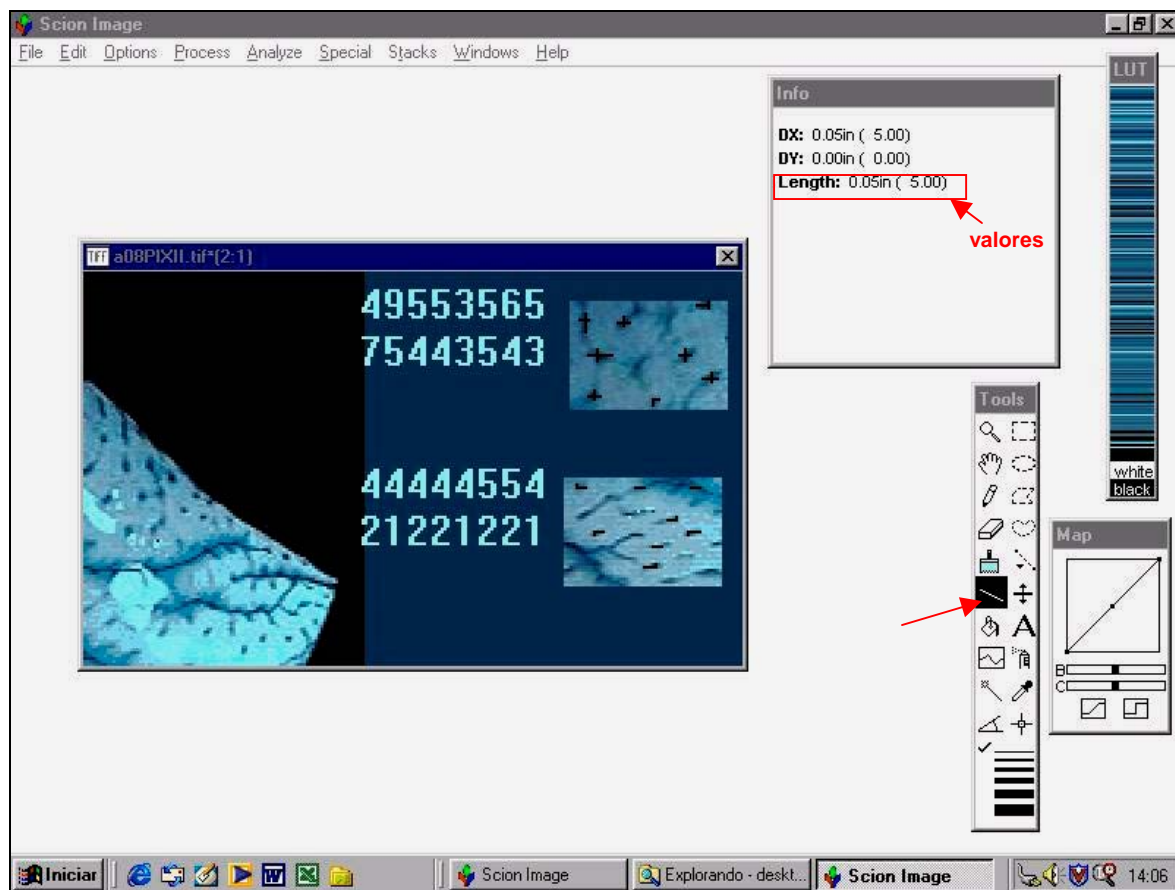
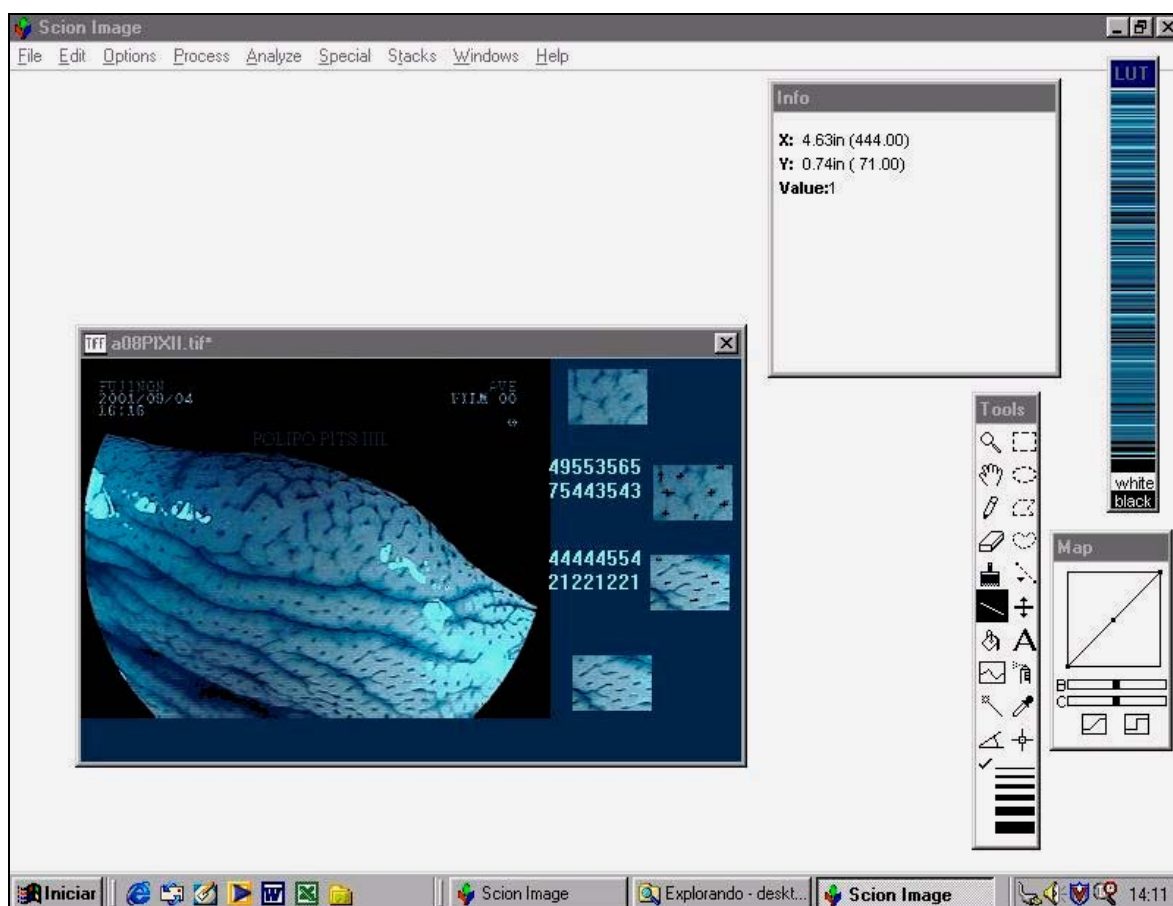


Figura 12 – Medidas de diâmetros das pits



Zoom, ferramentas de medidas, registro dos eixos horizontal/vertical, 8 criptas por área

Figura 13 – Medidas de diâmetros das pits



Contagem final, registro horizontal/vertical

Figura 14– Linear Plot Profile

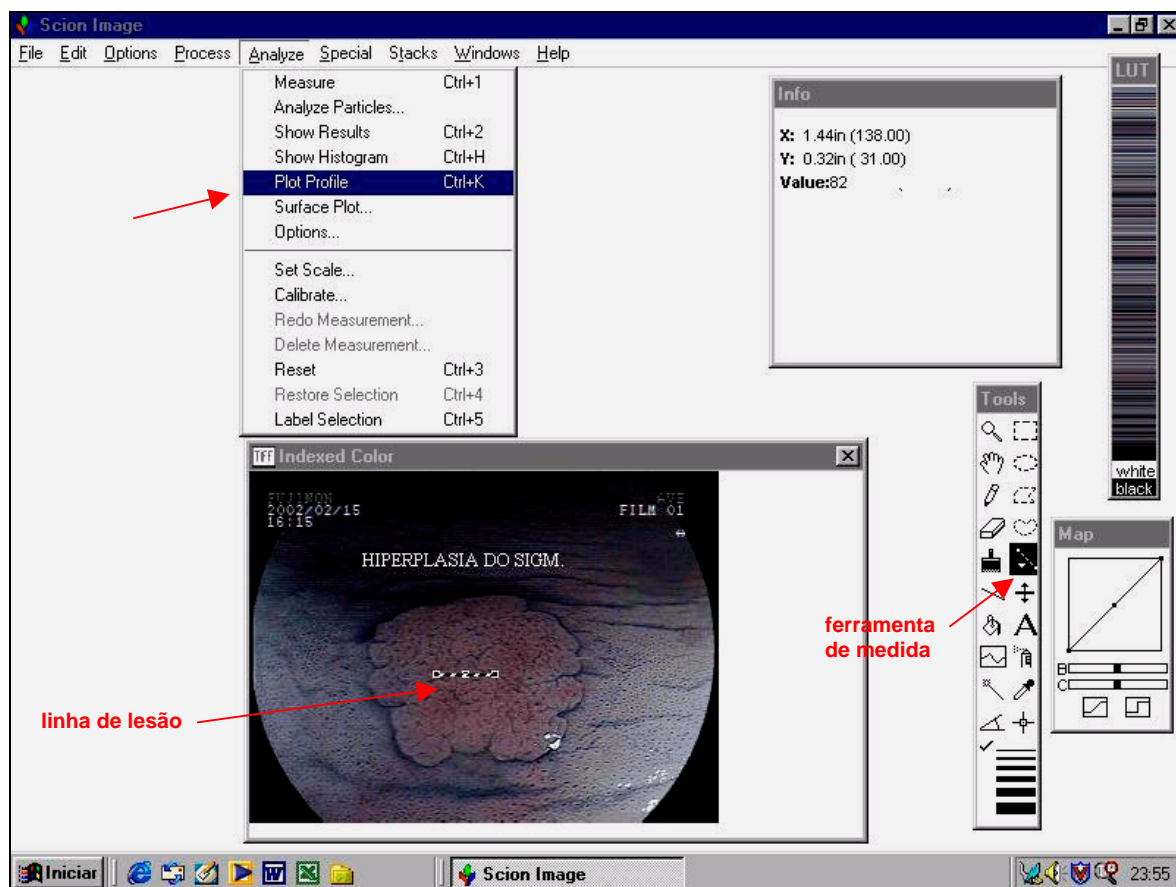


Figura 15– Linear Plot Profile

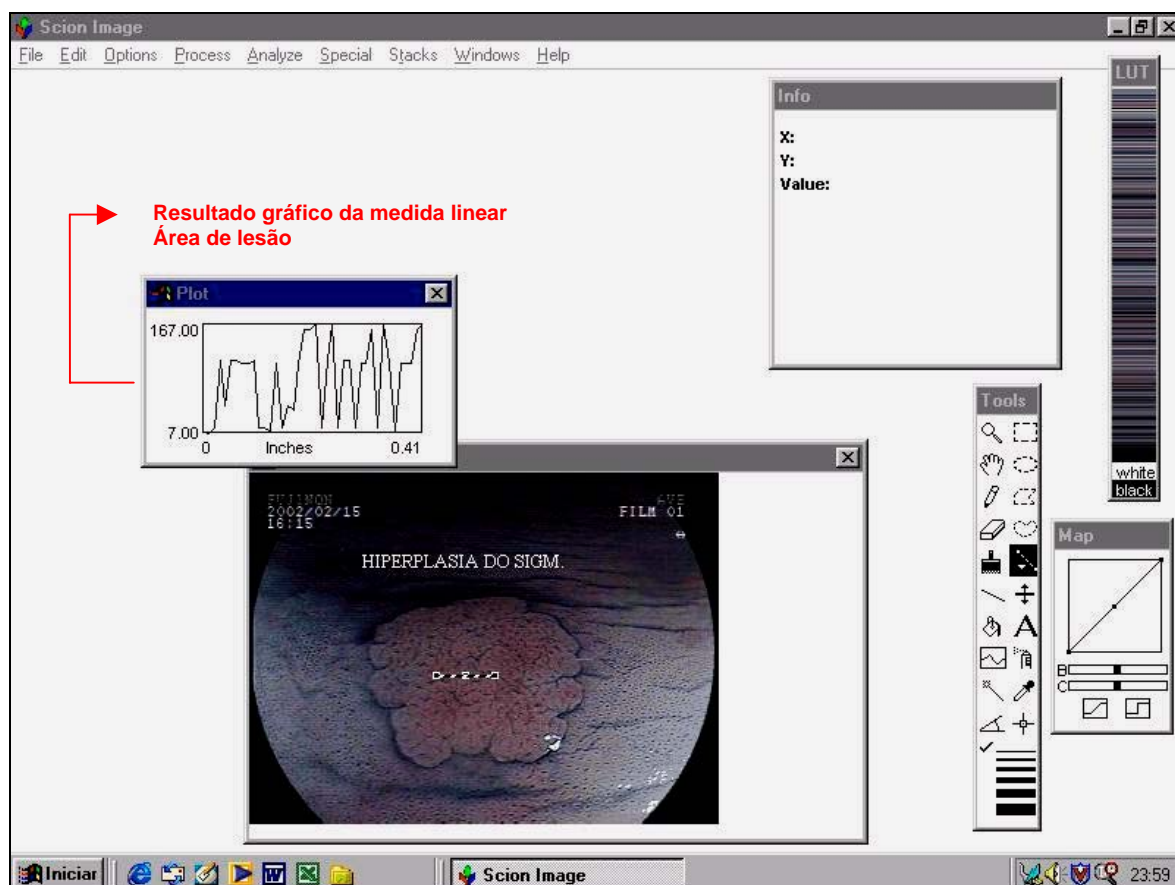


Figura 16 – Linear Plot Profile

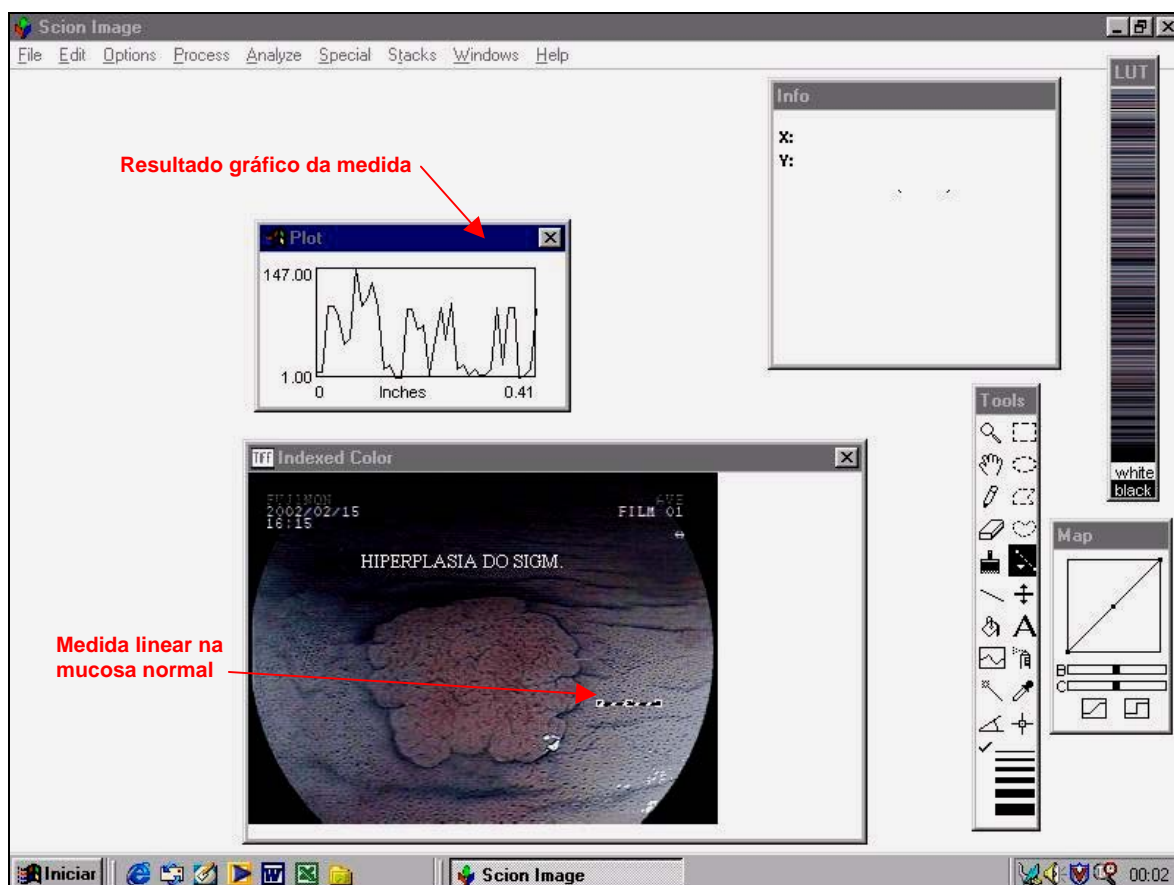
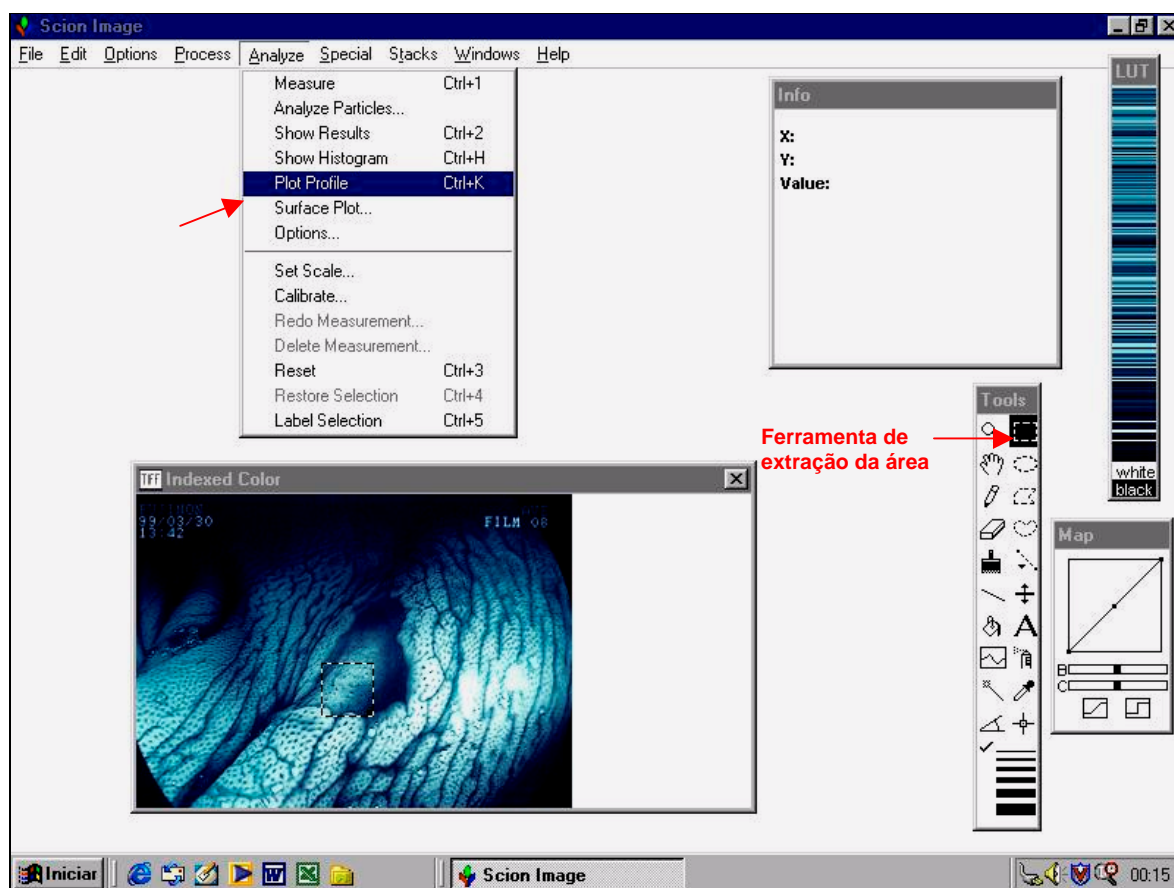


Figura 17 – Plot Profile



Área extraída da lesão para análise

Figura 19 – Plot Profile

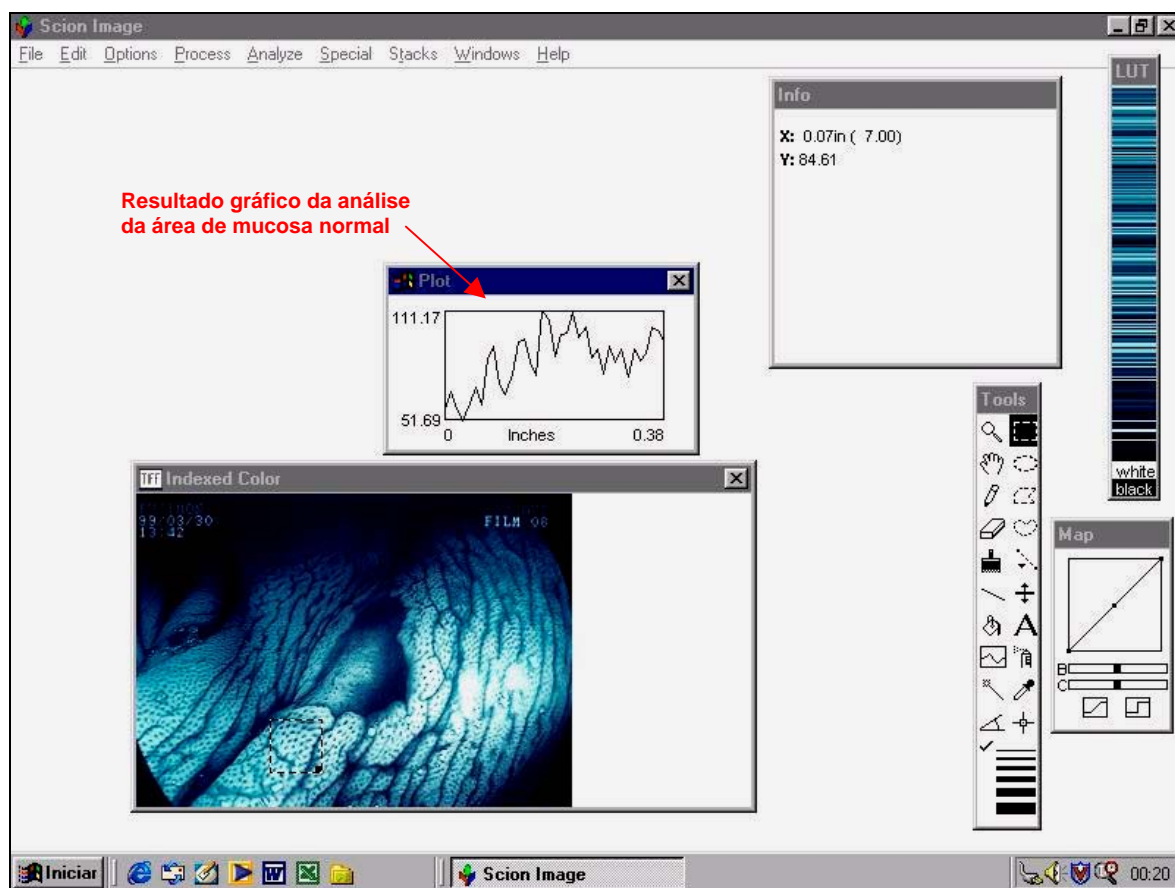
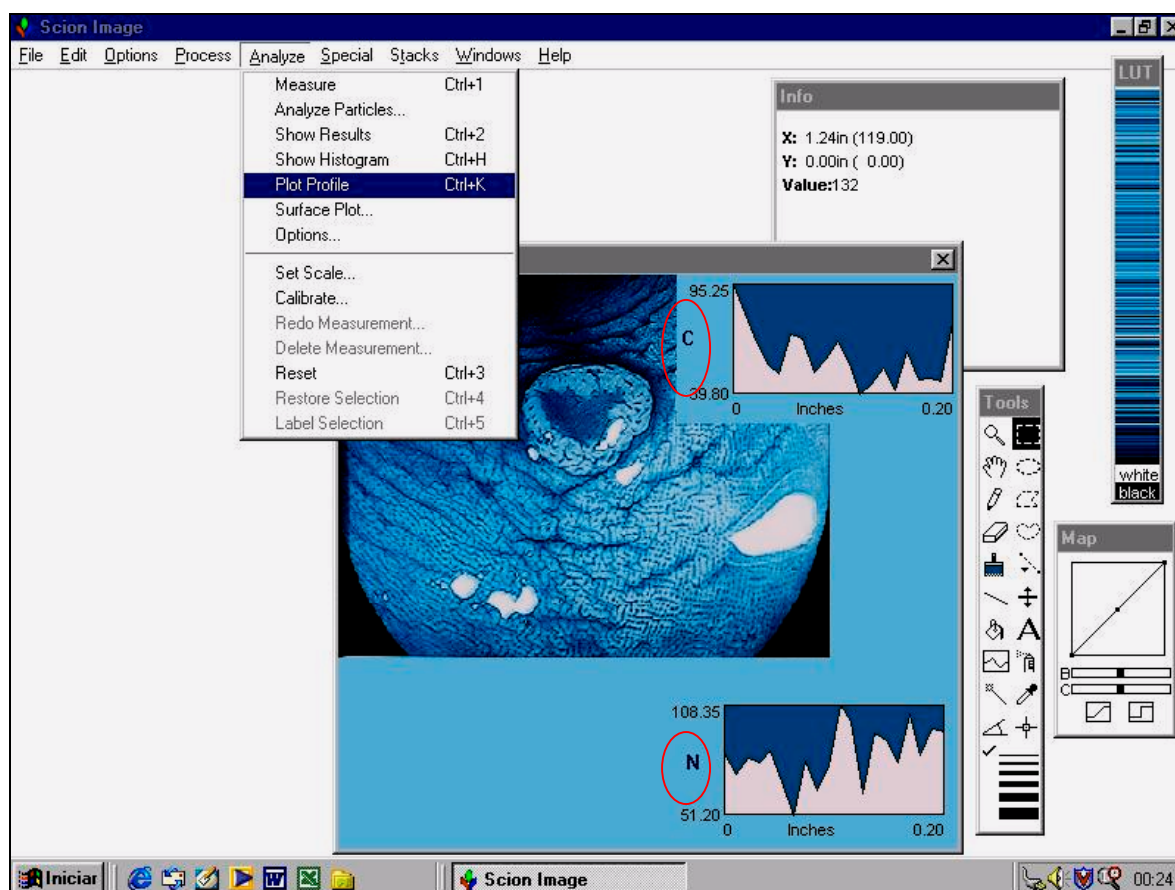
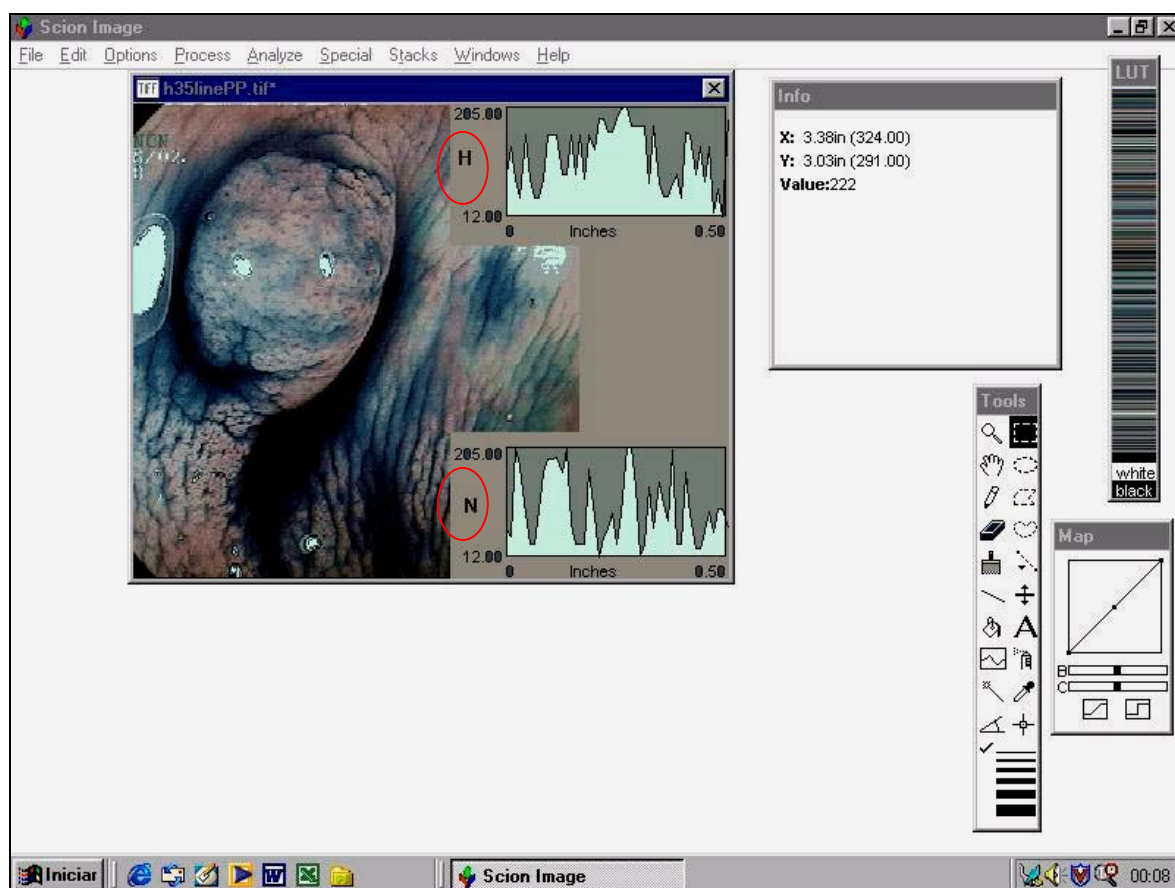


Figura 20 – Plot Profile



Montagem final das representações gráficas das análises na área da lesão (C) e na mucosa normal (N)

Figura 21 – Plot Profile



Montagem final das representações gráficas das análises na área hiperplásica (H) e na área normal (N)

Figura 22 – Surface Plot

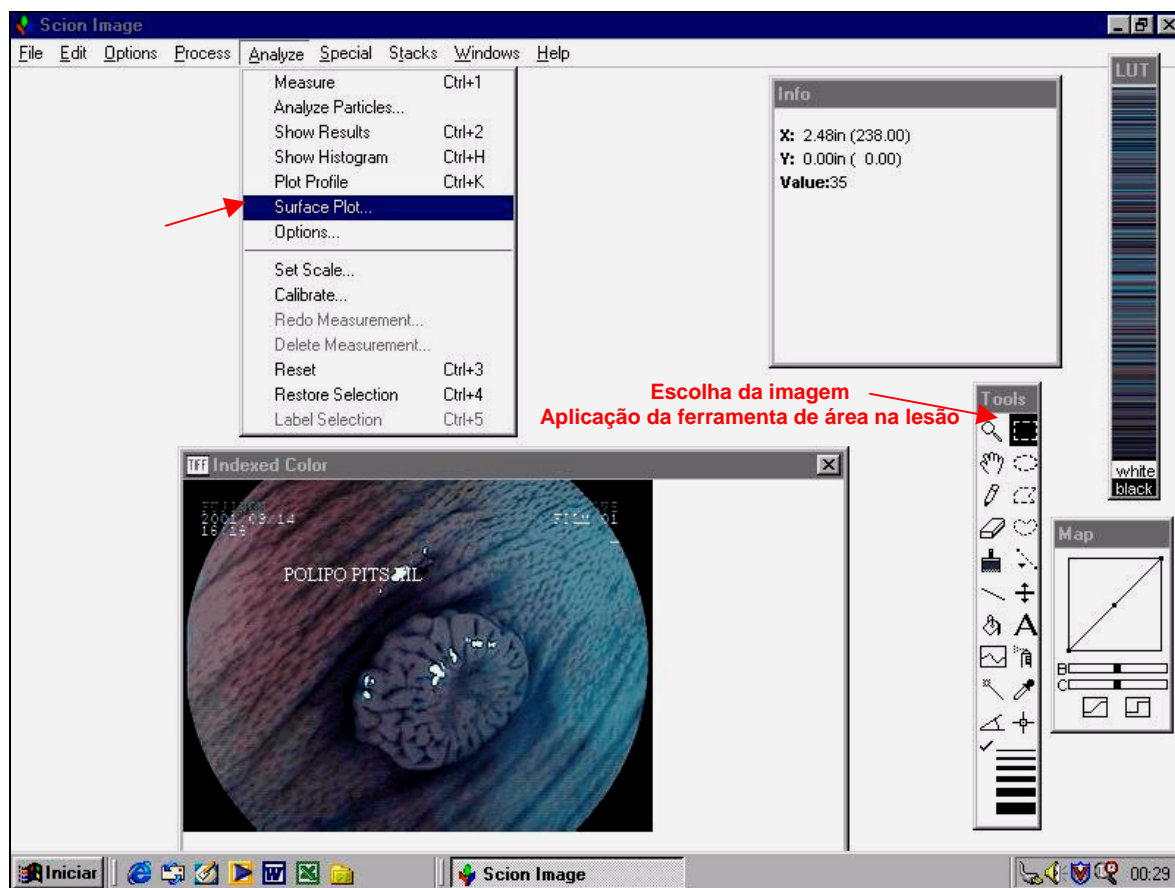
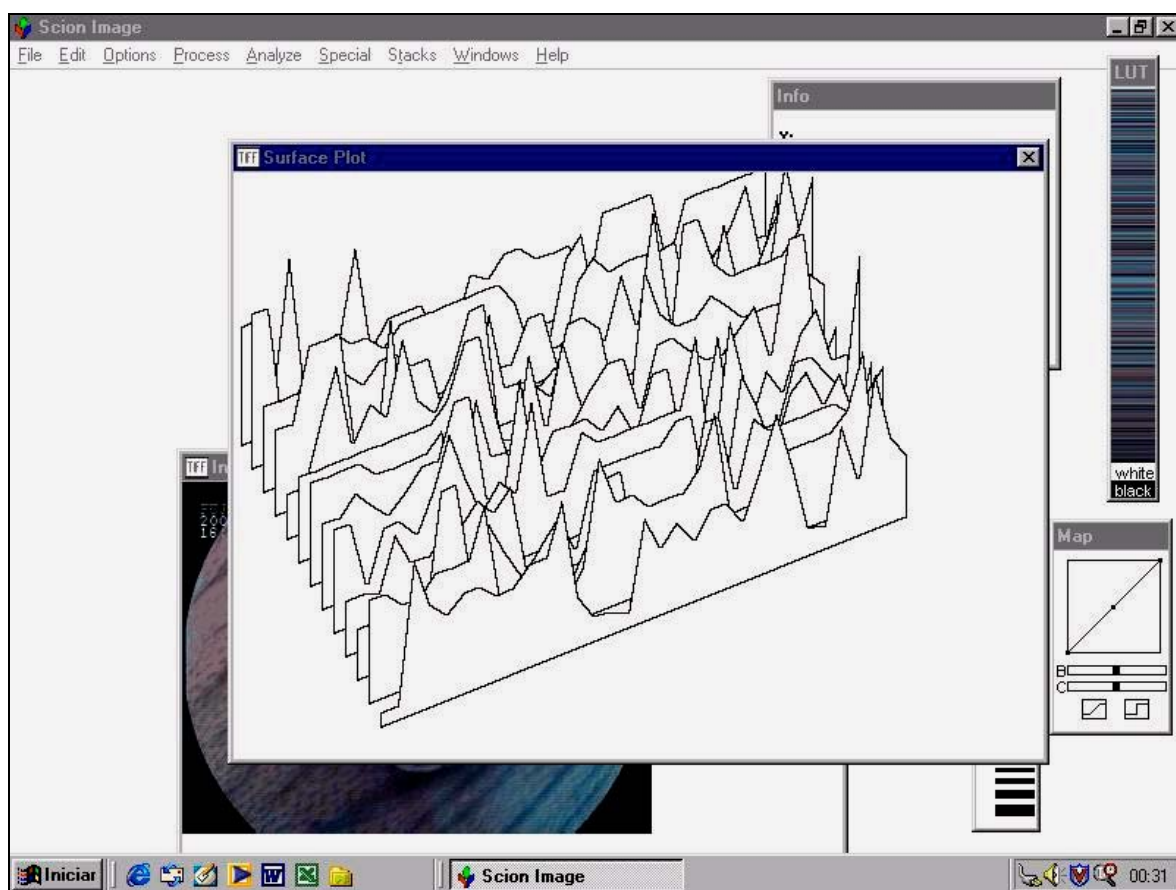
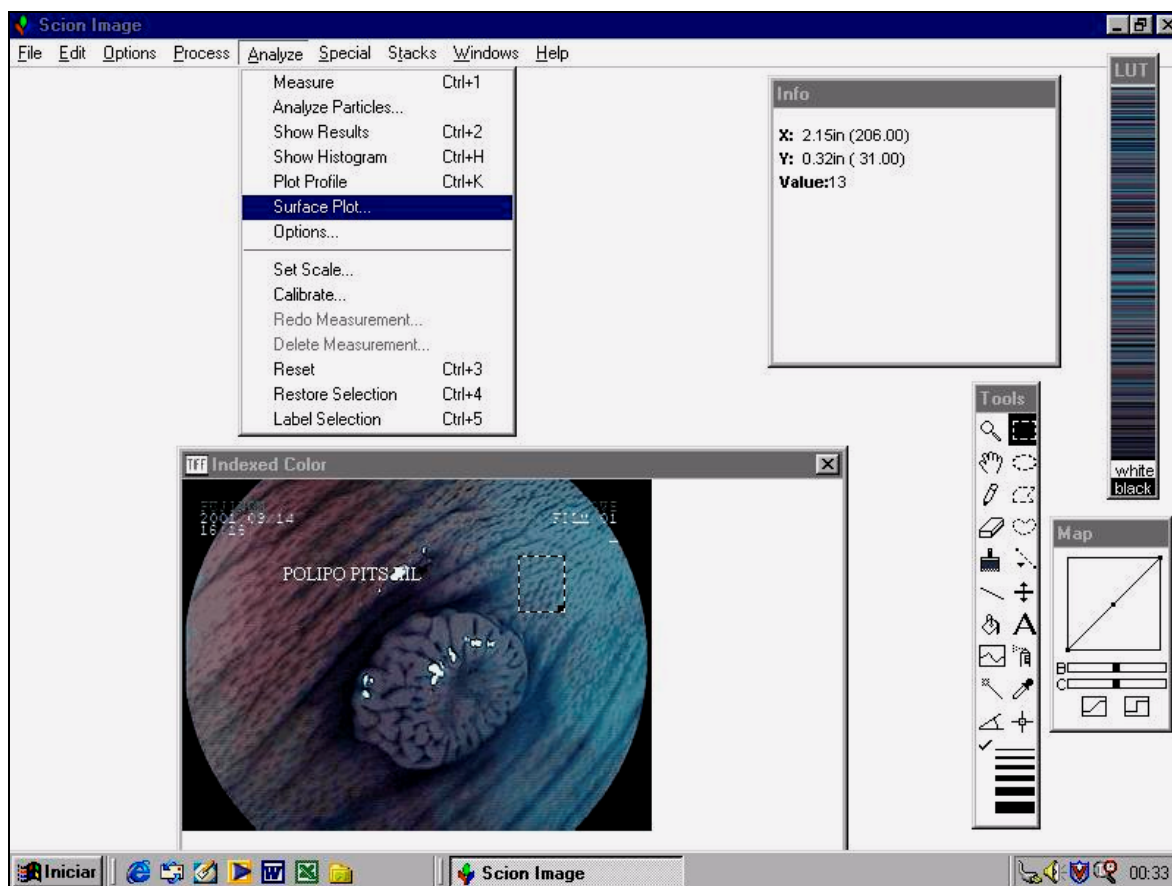


Figura 23– Surface Plot

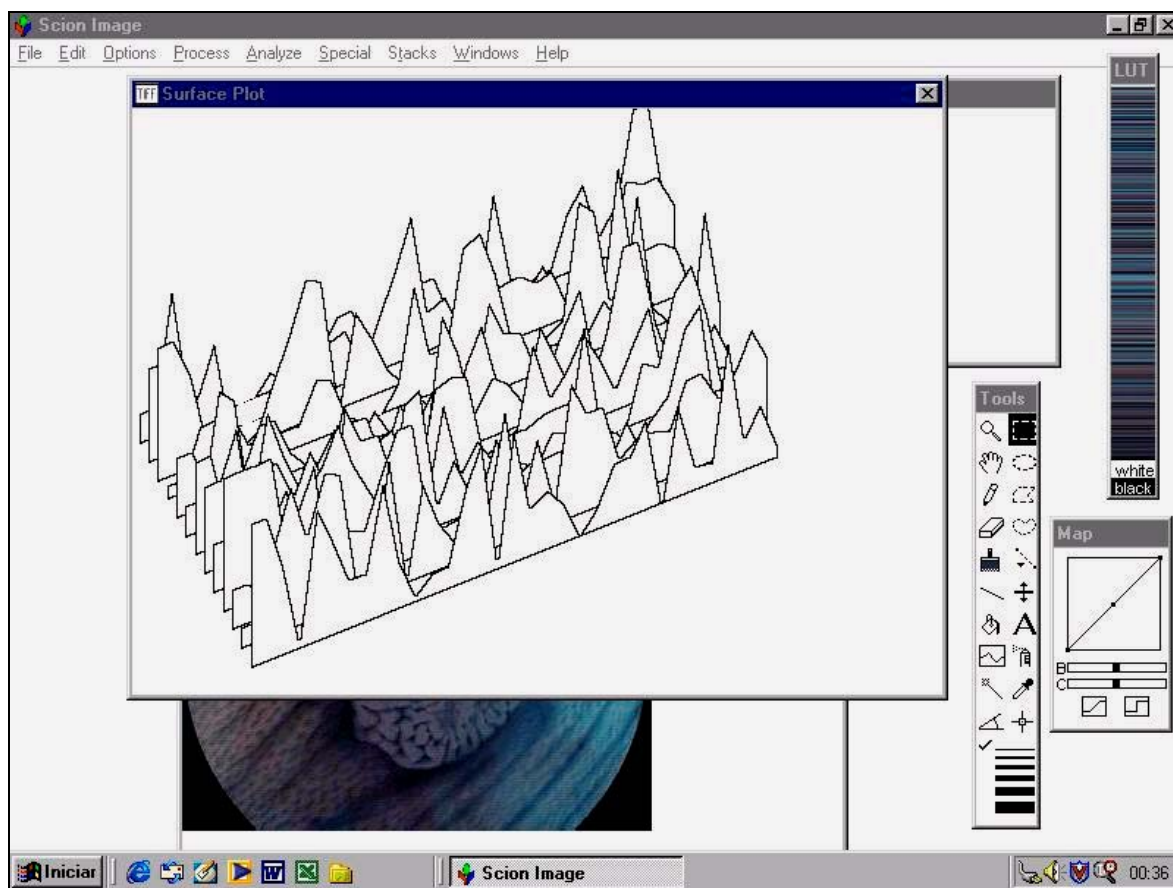


Resultado da varredura de área extraída da lesão

Figura 24 – Surface Plot



Área de extração da imagem da mucosa normal a ser analisada

Figura 25 – Surface Plot

Resultado da varredura de área extraída da mucosa normal

4 ANÁLISE DOS VALORES E ESTATÍSTICA

Foram empregados medidas diretas de contagem, razão inversa para determinação proporcional, cálculo de normalização e os testes paramétricos utilizados foram *testes t de Student para amostras em par para médias*.

Diversas análises estatísticas foram utilizadas em diferentes tempos do desenvolvimento das aferições morfométricas. Para cada método morfométrico utilizado, 1 ou 2 testes estatísticos diferentes foram efetuados. Ao final, um teste de força de associação que foi o TEP (Tamanho de Efeito Padronizado) foi empregado para verificar o efeito dos resultados obtidos.

- a) Na contagem comparativa do número de abertura das criptas, após a obtenção de seu número, por contagem manual, tanto nas medidas da lesão, como nas medidas da mucosa normal efetuou-se inicialmente uma razão inversa, evidenciando qual o percentual do número de pits presentes no segmento de área selecionado da lesão em relação ao número de pits da mucosa normal. Esse valor nos mostrou em que percentual essa relação lesão/mucosa normal, se apresentou. Ainda na análise comparativa do número de pits presentes na área segmentada tanto da lesão, como da mucosa normal (classes), efetuou-se o cálculo da média de cada uma dessas classes, o desvio padrão de cada uma e aplicou-se um teste paramétrico que foi o teste t de Student para amostras em par para médias, que é o mais sensível para a comparação.
- b) No método de medida de diâmetros das criptas (marcação manual com valor unitário de 1 para cada pixel) efetuou-se, inicialmente, o registro da média dos diâmetros de cada cripta. O critério visual utilizado foi a visualização da extensão de cada cripta a ser medida. Essa média foi obtida da relação (divisão) do diâmetro horizontal pelo diâmetro vertical. De cada lesão analisada obteve-se essa razão de diâmetro médio, como também da mucosa normal adjacente, correspondente de cada lesão. Foram medidos diâmetros de 8 criptas por segmento de imagem, da lesão

e da mucosa adjacente. Efetuou-se também, o cálculo do desvio padrão de cada média razão de diâmetros calculada, obtendo-se o desvio padrão das lesões e o desvio padrão da mucosa normal. Usando-se o cálculo: média do diâmetro médio das criptas da lesão – média dos diâmetros de todas as lesões / desvio padrão da média dos diâmetros da população de mucosa normal, obteve-se a normalização de cada uma das classes, permitindo sua comparação, que significa a normalização dos valores em relação à população normal. A partir dos diâmetros buscou-se o cálculo matemático das áreas de cada uma das medidas de criptas efetuadas, obtendo-se, então, a área de cada um dos casos de lesões com a área correspondente de mucosa normal analisada. Foram obtidas as médias dessas áreas e a partir daí empregou-se um teste paramétrico que foi o teste t de Student para amostras em par para médias, buscando demonstrar se os grupos mostram diferenças estatisticamente significantes entre si ($p < 0,05$).

c) *Linear plot profile* - Foi feita a medida da amplitude das saliências do perfil da mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente tanto no grupo de lesões hiperplásicas, como de adenomas e dos carcinomas. Os valores considerados para essa medição são os registrados pelo próprio método de análise (*plot profile-linear*), ao lado da representação gráfica efetuando-se a subtração entre o valor máximo registrado (topo) e o valor mínimo registrado (base). Os valores das medições nas lesões são sempre correlacionados com os valores medidos na mucosa normal correspondente. São obtidas as médias em cada grupo (hiperplásicos, adenomas e carcinomas e mucosa normal correspondente de cada). São feitas 4 análises:

- 1) Médias, desvio padrão e representação gráfica tanto da lesão, como da mucosa normal;
- 2) Teste paramétrico (teste t de Student para amostras em par por médias), para verificação de possíveis diferenças estatisticamente significativas em cada um dos grupos de lesões em relação a mucosa normal;

- 3) Cálculo de Z (normalização dos valores em relação a população normal), correlacionando medida da lesão com a média total das lesões do grupo e o desvio padrão das medidas da mucosa normal;
- 4) Teste paramétrico (teste t de Student para amostras em par para médias) na análise dos resultados do emprego das ferramentas de morfometria (área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal).

d) *Plot profile* - São feitas duas análises:

- 1) Médias, desvio padrão e representação gráfica tanto da lesão como da mucosa normal;
- 2) Teste paramétrico (teste t de Student para amostras em par para médias), na análise dos resultados do emprego das ferramentas de morfometria (área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal).

e) *Surface plot* - São feitas duas análises:

- 1) Médias, médias corrigidas e desvio padrão tanto da lesão, como da mucosa normal;
- 2) Teste paramétrico (teste t de Student - duas amostras presumindo variâncias equivalentes), na análise dos resultados dos grupos e médias corrigidos, quando do emprego das ferramentas de morfometria (área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal).

Em todos esses testes são aplicados a seus resultados, um teste de força de associação que foi o teste de efeito padronizado.

5 RESULTADOS

Cento e cinco (105) casos compuseram o arquivo definitivo do total que foi submetido a estudo morfométrico digital, divididos em 3 grupos:

- 1) 37 casos de lesões hiperplásicas,
- 2) 42 casos de lesões adenomatosas,
- 3) 26 casos de carcinomas.

Em todas as medidas e contagens efetuadas de cada uma das lesões, sempre foi feita a medida ou contagem, da mucosa normal adjacente à lesão.

Então, as medidas ou contagens nas lesões tiveram sempre seu comparativo ou referencial na mucosa normal, junto àquela lesão e não comparativo ou referencial com outra lesão ou outro segmento de mucosa normal que não o do caso em si.

Seis (6) diferentes métodos morfométricos foram utilizados com o programa de análise de imagem Image Pro 4.5:

- 1) Contagem do número de abertura de glândulas na superfície mucosa da lesão e da mucosa normal adjacente;
- 2) Medida do diâmetro das criptas e, posteriormente;
- 3) Medida de sua área, em 8 criptas selecionadas em determinada área da mucosa da lesão e da mucosa normal adjacente.
- 4) Caracterização da forma e cálculo do perfil linear (linear plot profile), de um segmento linear da superfície mucosa da lesão e da mucosa normal.
- 5) Caracterização da forma e cálculo da área do perfil (plot profile), de um segmento determinado de área, extraído da superfície mucosa da lesão e da mucosa normal.

- 6) Caracterização da forma e cálculo de área, como de distribuição de volumes, projeções e reentrâncias do perfil de superfície (surface plot profile), de um segmento determinado de área da lesão e da mucosa normal.

5.1 Contagem do número de abertura de criptas

5.1.1 Lesões hiperplásicas

Foram feitas contagens de aberturas de criptas em 24 casos dos 37 que compunham o grupo de lesões hiperplásicas, que demonstravam nitidez adequada de imagem da superfície mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente para essa contagem (tabela 01 e Figura 27).

Figura 28: Distribuição gráfica dos casos (medidas nas lesões).

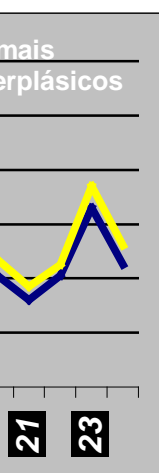
Figura 29: Distribuição gráfica dos casos (medidas na mucosa normal).

Figura 30: Distribuição gráfica das médias de cada caso.

**Tabela 01 - Hiperplásicos x Normais(24 casos)
Contagem do número de abertura de criptas**

Caso	Hiperplásicos	Normais	Média(%)
1	30	35	0,8571
2	51	53	0,9622
3	31	39	0,7948
4	26	27	0,9629
5	26	26	1
6	17	19	0,8947
7	51	61	0,836
8	31	35	0,8857
9	83	92	0,9021
10	61	68	0,897
11	62	73	0,8493
12	36	41	0,878
13	94	102	0,9215
14	47	53	0,8867
15	48	53	0,9056
16	85	95	0,8947
17	53	60	0,8833
18	41	50	0,82
19	58	62	0,9354
20	41	47	0,8723
21	32	37	0,8648
22	41	45	0,9111
23	66	74	0,8918
24	45	52	0,8653
	48,16667	54,125	0,8905125
	19,7036	21,70016	0,045683403
	RAZÃO (%) = 0,8905 = 89,05%		

Figura 26 Distribuição comparativa dos 24 casos(número de criptas)



54,125

RAZÃO AO CONTRÁRIO

Figura 27

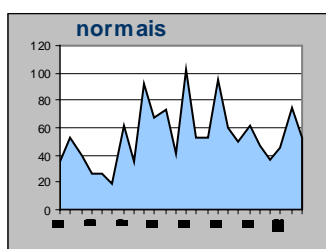


Figura 28

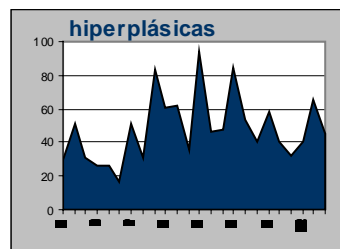
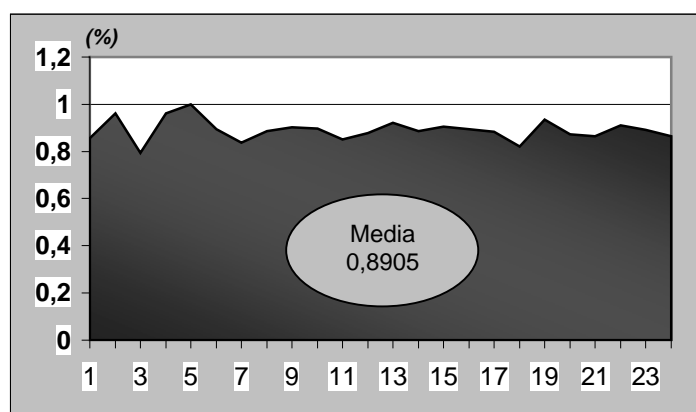


Figura 29



O número de abertura de criptas (pits) nas lesões hiperplásicas foi de 48,1667 e o número médio dessas na mucosa normal foi de 54,125, com desvio padrão (dp) de 19,7036 nas hiperplásicas e de 21,70016 na mucosa normal (Tabela 01).

A razão entre hiperplásicas/mucosa normal foi de 0,8905 que é a razão inversa dessa relação, significando que na comparação entre o número de pits das lesões hiperplásicas e da mucosa normal, o número de pits das hiperplásicas atingiu 89,05% do número de pits da mucosa normal, ou seja, nas áreas de mucosa hiperplásica há, em média, 10,95% menos pits do que nas mesmas áreas da mucosa normal.

A representação gráfica (figura 27) mostra que a distribuição na relação hiperplásicos/normais foi muito semelhante, caso a caso, e o número levemente inferior também distribuído regularmente, de pits hiperplásicas em relação as pits da mucosa normal. As figuras 28 e 29 mostram as médias e distribuição em separado das hiperplásicas e da mucosa normal, respectivamente. A figura 30 é

uma representação das médias de todos os casos com a média final (0,8905), representando a razão inversa.

Para saber se os grupos (hiperplásico x normal) apresentam diferenças estatisticamente significativas, efetuamos um teste paramétrico para amostras emparelhadas que é o teste t de Student para duas amostras em par para médias (tabela 02).

Tabela 02 - Teste- t - duas amostras em par para médias

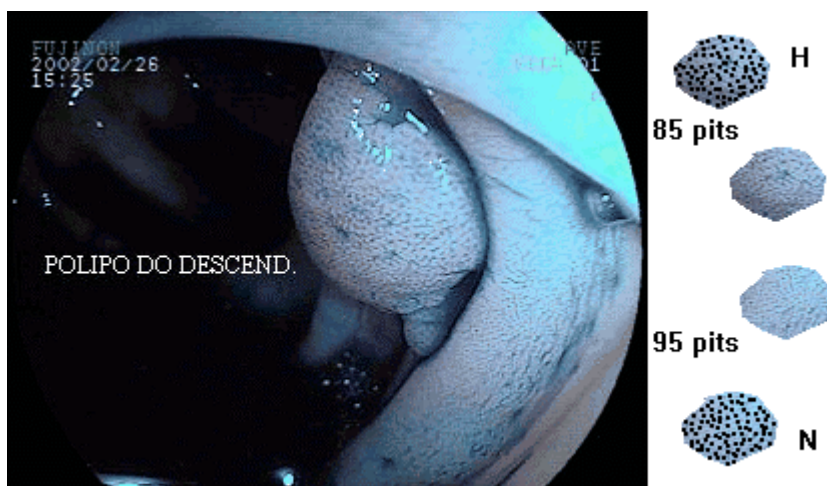
Número de criptas: Hiperplásicas x Normais

Hiperplásicas x N	Hiperplásicas	Normais
Média	48,16666667	54,125
Variância	388,2318841	470,8967
Observações	24	24
Correlação de Pearson	0,994545783	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	23	
Stat t	-9,924605838	
P(T<=t) uni-caudal	4,40817E-10	
t crítico uni-caudal	1,713870006	
P(T<=t) bi-caudal	0,0000000088163	
t crítico bi-caudal	2,068654794	
		P<0,0001

Verificou-se haver diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

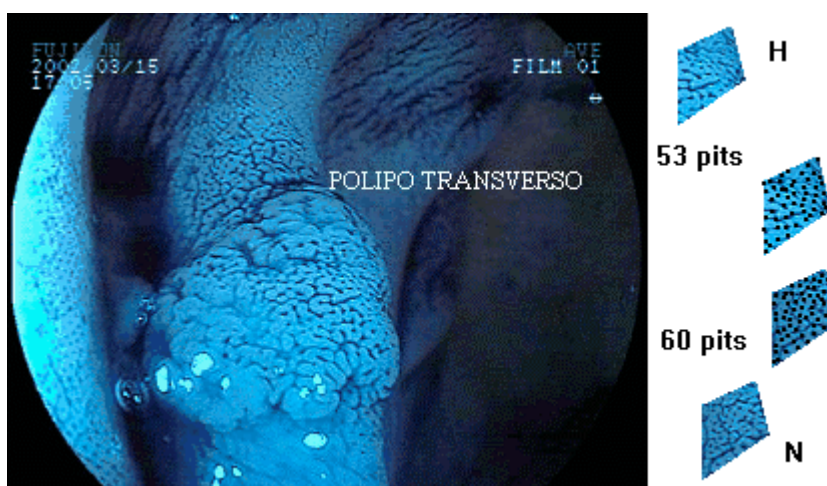
HIPERPLÁSICOS
(ilustração de 2 casos com medidas de pits)

Figura 30



Caso h022

Figura 31



Caso h023

5.1.2 Lesões adenomatosas

Foram feitas contagens de aberturas de criptas em 31 casos dos 42 que compunham o grupo de lesões adenomatosas, que demonstravam nitidez adequada de imagem da superfície mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente, para essa contagem (Tabela 03 e Figura 33).

Figura 34: Distribuição gráfica dos casos (medidas nas lesões).

Figura 35: Distribuição gráfica dos casos (medidas na mucosa normal).

Figura 36: Distribuição gráfica das médias de cada caso.

**Tabela 03 - Adenomas x Normais (31 casos)
Contagem do número de abertura de criptas**

Casos	Adenomas	Normais	Razão (%)
1	30	47	0,6382
2	27	39	0,6923
3	28	44	0,6363
4	20	32	0,625
5	56	79	0,7088
6	29	36	0,8055
7	31	46	0,6739
8	20	34	0,5882
9	35	47	0,7446
10	23	33	0,6969
11	17	26	0,6538
12	21	32	0,6562
13	49	81	0,6049
14	16	30	0,5333
15	35	57	0,614
16	37	61	0,6065
17	22	34	0,647
18	24	36	0,6666
19	19	43	0,4418
20	20	31	0,6451
21	19	34	0,5588
22	27	40	0,675
23	26	40	0,65
24	30	43	0,6976
25	49	81	0,6049
26	50	72	0,6944
27	65	107	0,6074
28	19	28	0,6785
29	38	53	0,7169
30	61	103	0,5922
31	67	95	0,7052
RAZÃO	32,58065	50,45161	0,64709
DPs	14,84088	23,02873	0,067555

Figura 32 Distribuição comparativa dos 31 casos(número de criptas)

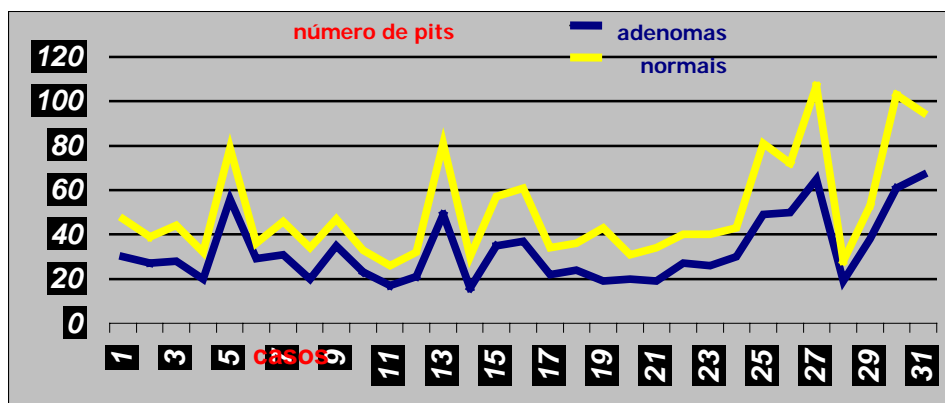


Figura 33

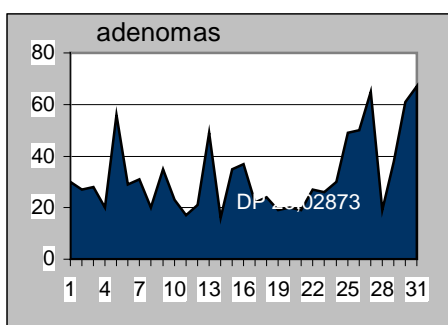


Figura 34

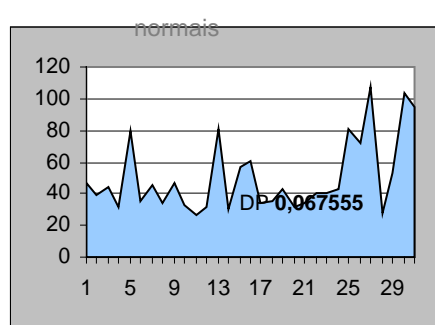
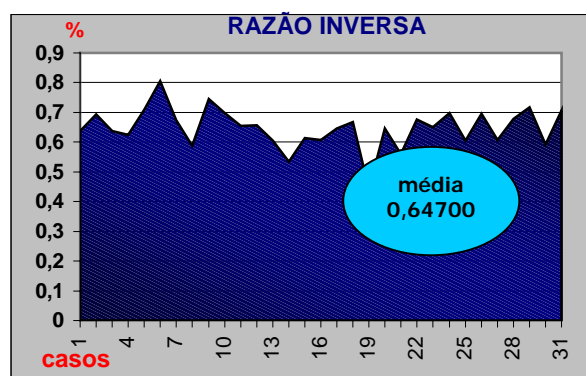


Figura 35



C

65

e o número médio dessas na mucosa normal foi de 50,45161, com desvio padrão (dp) de 14,84088 nas adenomatosas e de 23,02873 na mucosa normal.

A razão entre adenomatosas/mucosa normal foi de 0,6470, que é a razão inversa dessa relação, significando que na comparação entre o número de pits

das lesões adenomatosas e da mucosa normal, o número de pits das adenomatosas atingiu 64,70% do número de pits da mucosa normal, ou seja, nas áreas de mucosa adenomatosa há, em média, 35,30% menos pits que nas mesmas áreas da mucosa normal.

A representação gráfica (figura 33) mostra que a distribuição na relação adenomatosas/normais não foi muito semelhante, caso a caso, como ocorreu com a relação hiperplásicas/normais mas, mesmo assim, guarda certa regularidade. As figuras 34 e 35 mostram as médias e distribuição em separado das adenomatosas e da mucosa normal, respectivamente. A figura 36 é uma representação das médias de todos os casos com a média final (0,6470), representando a razão ao contrário.

Para saber se os grupos (adenomas x normal) apresentam diferenças estatisticamente significativas, efetuamos um teste paramétrico (tabela 04) para amostras emparelhadas, que é o teste t de Student para duas amostras em par para médias, que é o mais sensível nessas verificações.

Tabela 04 - Teste- t - duas amostras em par para médias

Número de criptas: Adenomas x Normais

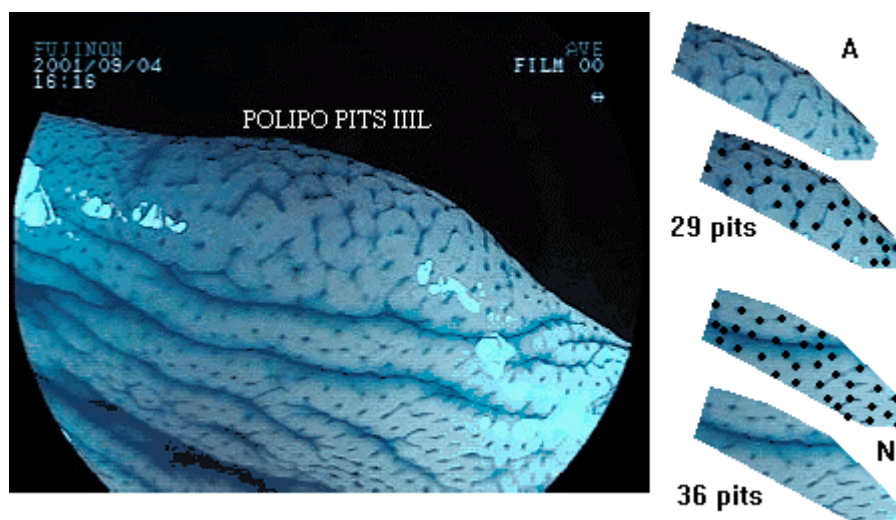
Adenomas x N	Adenomas	Normais
Média	32,58064516	50,45161
Variância	220,2516129	530,3226
Observações	31	31
Correlação de Pearson	0,97482426	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	30	
Stat t	-10,84040103	
P(T<=t) uni-caudal	3,38071E-12	
t crítico uni-caudal	1,697260359	
P(T<=t) bi-caudal	0,000000000006761	
t crítico bi-caudal	2,042270353	
		p<0,001

Verificou-se haver diferença estatisticamente significativa (p<0,001).

ADENOMAS

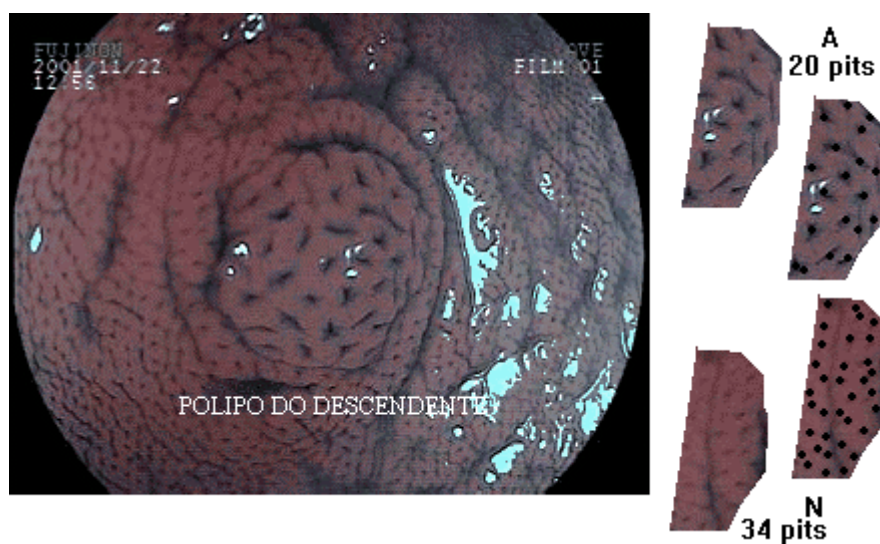
(ilustração de 2 casos com medidas de pits)

Figura 36



Caso a08

Figura 37



Caso a10

5.1.3 Lesões carcinomatosas

Foram feitas contagens de aberturas de criptas em 24 casos dos 26 que compunham o grupo de lesões carcinomatosas, que demonstravam nitidez adequada de imagem da superfície mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente para essa contagem(Tabela 05 e Figura 38).

Tabela 05 - Carcinomas x Normais

Caso	Carcinoma	Normais	Médias
01	17	32	0,53125
	29	53	0,54717
	38	66	0,575758
	42	60	0,7
	36	40	0,9
	20	34	0,588235
	28	53	0,528302
	23	43	0,534884
	26	42	0,619048
	21	38	0,552632
	34	50	0,68
	47	65	0,723077
	25	45	0,555556
	30	42	0,714286
	24	44	0,545455
	30	35	0,857143
	33	52	0,634615
	36	64	0,5625
	32	41	0,780488
	35	56	0,625
	29	52	0,557692
	44	78	0,564103
	24	39	0,615385
	30	49	0,612245
	30,54167	48,875	0,629368
	7,604227	11,57701	0,103101

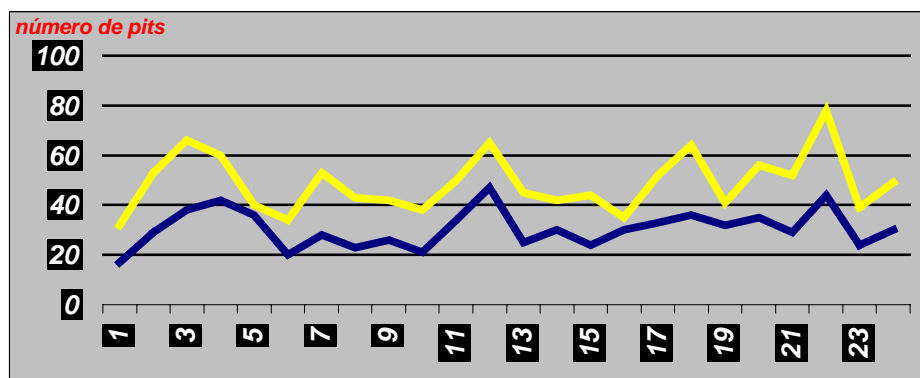


Figura 38: Distribuição comparativa dos 24 casos(número de criptas)
Carcinomas x Normais

O número de abertura de criptas (pits) nas lesões carcinomatosas foi de 30,54167 e o número médio dessas na mucosa normal foi de 48,875 com desvio padrão (dp) de 7,6042 nas carcinomatosas e de 11,5770 na mucosa normal.

A razão entre carcinomas/mucosa normal foi de 0,629368 que é a razão inversa dessa relação, significando que na comparação entre o número de pits das lesões carcinomatosas e da mucosa normal, o número de pits dos carcinomas atingiu 62,93% do número de pits da mucosa normal, ou seja, nas áreas de carcinomas há, em média, 37,07% menos pits que nas mesmas áreas da mucosa normal.

A representação gráfica (figura 39) mostra que a distribuição na relação carcinomas/normais é muito diferente, caso a caso, não guardando semelhança de distribuição como ocorreu com a relação hiperplásicas/normais e, até em parte, na relação adenomas/normais.

Para saber se os grupos (carcinomas x normal) apresentam diferenças estatisticamente significativas, efetuamos um teste paramétrico (tabela 06) para amostras emparelhadas que é o teste t de Student para duas amostras em par para médias, que é o mais sensível nessas verificações.

Tabela 06 - Teste-t de Student - duas amostras em par para médias

Teste-t: duas amostras em par para médias

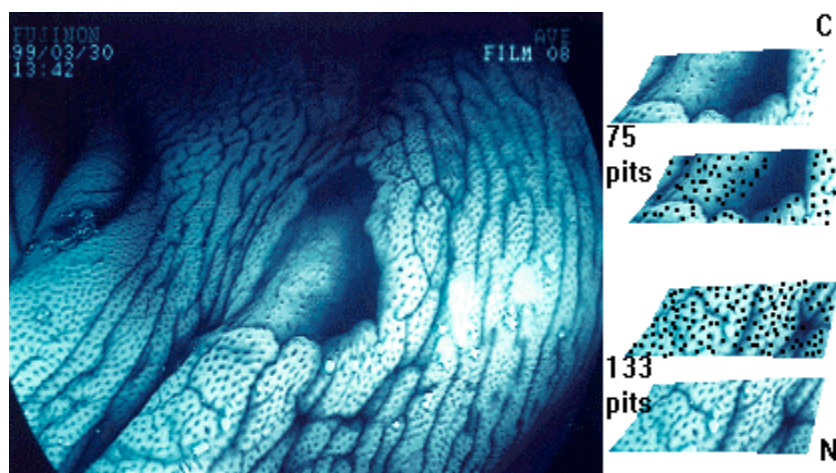
Carcinomas x Normais

	<i>Carcinomas</i>	<i>Normais</i>
Média	30,54166667	48,875
Variância	57,82427536	134,0272
Observações	24	24
Correlação de Pearson	0,815209164	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	23	
Stat t	-12,92078212	
P(T<=t) uni-caudal	2,49228E-12	
t crítico uni-caudal	1,713870006	
P(T<=t) bi-caudal	4,98457E-12	
t crítico bi-caudal	2,068654794	

Verificou-se haver diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

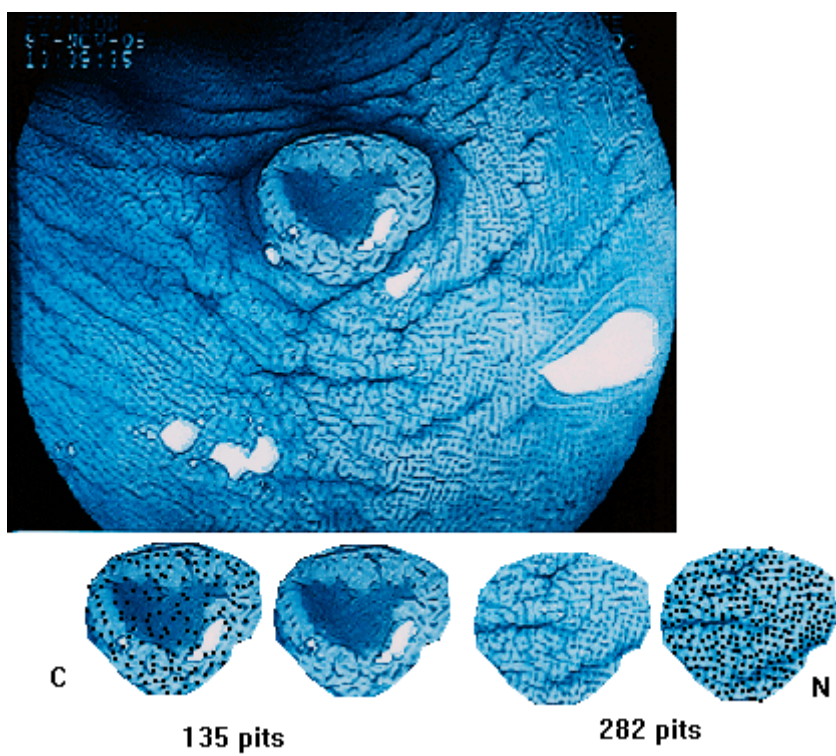
CARCINOMAS
(ilustração de 2 casos com medidas de pits)

Figura 39



Caso c05

Figura 40



Caso c06

5.2 Medidas de diâmetros e áreas da abertura de criptas

5.2.1 Lesões hiperplásicas

Foram feitas medidas de diâmetros e áreas de aberturas de criptas em 33 casos dos 37 que compunham o grupo de lesões hiperplásicas, medindo-se o diâmetro horizontal e o diâmetro vertical de 8 pits da área extraída da lesão hiperplásica e de 8 pits da área extraída da mucosa normal, que demonstravam nitidez adequada de imagem da superfície mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente para essa medida.

5.2.1.1 Diâmetros

O diâmetro médio das pits nas lesões hiperplásicas foi de 2,2919 e o diâmetro médio dessas na mucosa normal foi de 1,9564, com desvio padrão (dp) de 0,4461 nas hiperplásicas e de 0,3249 na mucosa normal.

Tabela 07 – Diâmetros médios das pits(hiperplásicas/normais)

A: Diâmetros horiz. E vert. de cada cripta medida .

B: Média do diâmetro horizontal e do diâmetro vertical.

C: Razão (Diam.Horiz./Diâm.vert.) hiperplásicos.

D: Desvio padrão (hiperplásicos).

E: Razão (Diam.Horiz./Diâm.vert.) normais.

F: Desvio padrão (normais).

G: Identificação (número) do caso.

A

B

C

D

E

F

G

1	1	1	1,5	2	1,5	1	1,5		1,3125	0,372012		h31H
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	2	3	3	2	2	2	2	2,25				
1	1	0,6666	0,6666	1	1	1	1			0,91665	0,154334	h31N
2	2	3	3	3	3	2	2	2,5				
2	2	1	1	2	2	1	2	1,625				
1	1	3	3	1,5	1,5	2	1		1,75	0,845154		h32H
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	2	2	2	1	2	2	2	1,875				
1	1	1	1	2	1	1	1			1,125	0,353553	h32N
3	2	2	2	3	2	3	3	2,5				
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
1,5	1	1	1	1,5	1	1,5	1,5		1,25	0,267261		h33H
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	1	1	1	1	2	1	1	1,25				
1	2	2	2	2	1	2	2			1,75	0,46291	h33N
2	2	3	2	3	2	2	2	2,25				
3	2	2	3	4	2	2	2	2,5				
0,6666	1	1,5	0,6666	0,75	1	1	1		0,9479	0,270739		
2	2	2	3	2	2	2	2	2,125				
2	2	2	2	2	2	1	2	1,875				
1	1	1	1,5	1	1	2	1			1,1875	0,372012	h34N
3	2	3	2	3	2	2	3	2,5				
2	2	2	2	2	2	2	3	2,125				
1,5	1	1,5	1	1,5	1	1	1		1,1875	0,258775		h35H
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
1	1	1	2	2	1	1	3	1,5				
2	2	2	1	1	2	2	0,6666			1,583325	0,584198	h35N
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	1	1	1	1	1	1	2	1,25				
1	2	2	2	2	2	2	1		1,75	0,46291		h36H
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	1	1	2	1	1	1	1	1,25				
1	2	2	1	2	2	2	2			1,75	0,46291	h36N
2	2	2	2	2	2	2	3	2,125				
2	2	2	2	2	3	3	2	2,25				
1	1	1	1	1	0,6666	0,6666	1,5		0,97915	0,258798		h37H
2	2	1	2	2	2	2	2	1,875				
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
1	1	0,5	1	1	1	1	1			0,9375	0,176777	h37N

Tabela 08: Diâmetros e Áreas (hiperplásicos/normais)

Hiperplásicos			Normais		
Grupo	Diâmetro	Área	Grupo	Diâmetro	Área
h01H	2,875	6,491807	h01N	2,375	4,430137
h02H	2,25	3,976078	h02N	1,6875	2,236544
h03H	1,9375	2,948311	h03N	2,1875	3,758253
h04H	2,6875	5,672661	h04N	2,625	5,411884
h05H	3	7,068583	h05N	2,4375	4,66637
h06H	3,75	11,04466	h06N	2,4375	4,66637
h07H	2,1875	3,758253	h07N	2,0625	3,34101
h09H	2,4375	4,66637	h09N	2,3125	4,200039
h10H	2,625	5,411884	h10N	2,625	5,411884
h11H	2,3125	4,200039	h11N	2,0625	3,34101
H12h	2,625	5,411884	h12N	2,1875	3,758253
h13H	2,625	5,411884	h13N	1,75	2,405282
h14H	1,875	2,761165	h14N	1,5625	1,917476
h15H	2,1875	3,758253	h15N	2,0625	3,34101
h16H	1,6875	2,236544	h16N	1,625	2,073942
h17H	3	7,068583	h17N	2,25	3,976078
h19H	2,375	4,430137	h19N	1,5625	1,917476
h20H	1,8125	2,580156	h20N	1,6875	2,236544
h21H	2,3125	4,200039	h21N	1,9375	2,948311
h22H	1,6875	2,236544	h22N	1,5625	1,917476
h23H	2	3,141593	h23N	1,6875	2,236544
h24H	2	3,141593	h24N	1,625	2,073942
h25H	2,1964286	3,788995	h25N	2,125	3,546564
h26H	1,9375	2,948311	h26N	1,625	2,073942
h27H	2,1875	3,758253	h27N	1,625	2,073942
h30H	1,8125	2,580156	h30N	1,875	2,761165
h31H	2,3125	4,200039	h31N	2,125	3,546564
h32H	2,0625	3,34101	h32N	1,9375	2,948311
h33H	2,25	3,976078	h33N	1,625	2,073942
h34H	2,5	4,908739	h34N	2	3,141593
h35H	2,3125	4,200039	h35N	1,75	2,405282
h36H	1,625	2,073942	h36N	1,625	2,073942
h37H	2,1875	3,758253	h37N	1,9375	2,948311
média		4,277298	média		3,086648

Média dos diâmetros das criptas hiperplásicas: 2,2919

Desvio padrão: 0,4461

Média dos diâmetros das criptas normais: 1,9564

Desvio padrão: 0,3249

Figura 41 – Diâmetros - Representação gráfica das médias de diâmetro

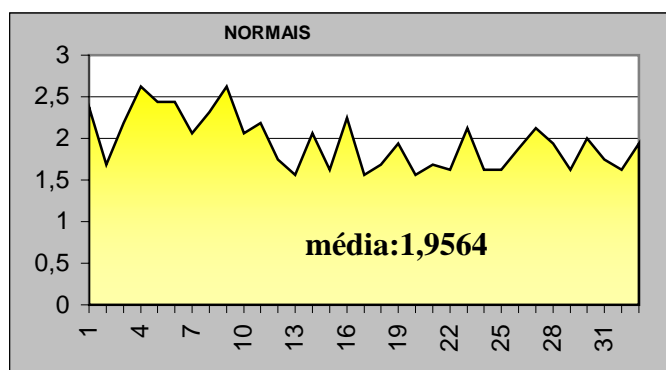
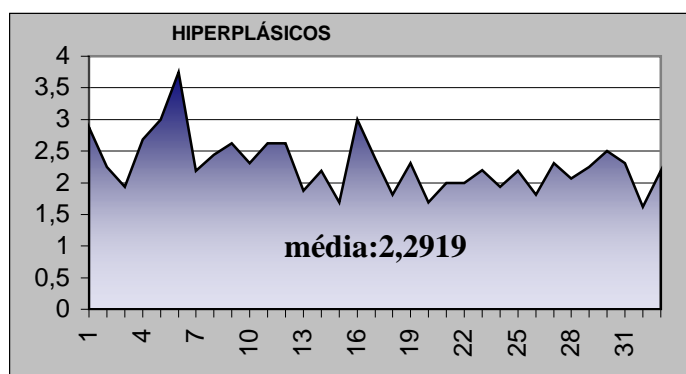
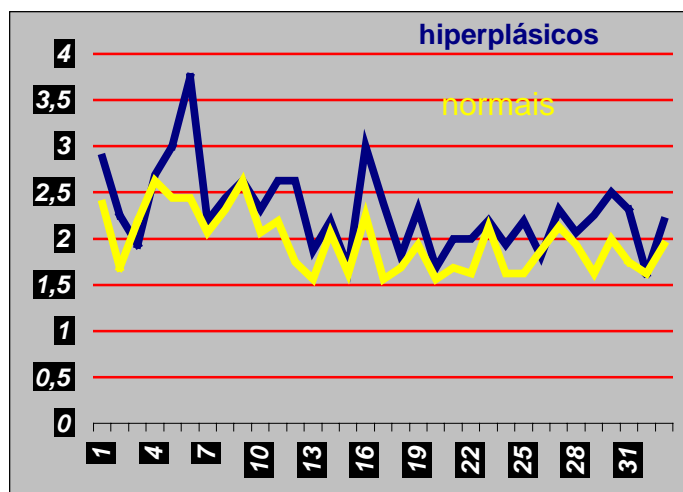
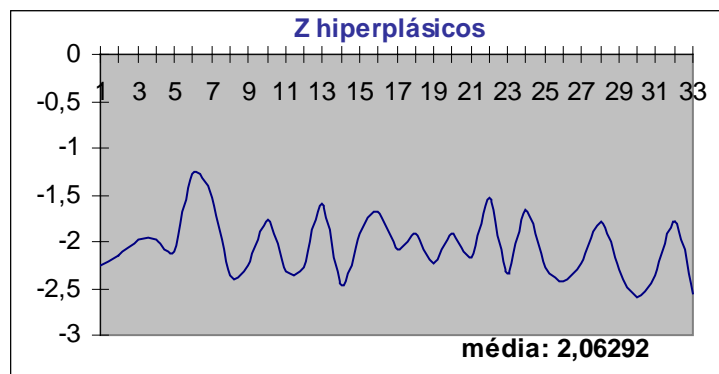


Figura 42 – Diâmetros/Normalização:

Z = Normalização dos valores (hiperplásicos) em relação a população normal



5.2.1.2 Áreas

A partir dos diâmetros médios foram calculadas as áreas das aberturas das criptas medidas, que foram 8 pits por área de mucosa extraída com duas medidas de diâmetro para cada pit, totalizando 16 medidas por cada área de lesão e de mucosa normal adjacente extraída.

A área média das criptas hiperplásicas medidas foi de 4,277298 e área média da abertura de criptas normais foi de 3,086648 (tabela 9).

Para verificar se os grupos (hiperplásicas x normal) apresentam diferenças estatisticamente significativas entre as áreas medidas de aberturas de criptas, após a obtenção da área média das criptas da lesão e a área média das criptas da mucosa normal, efetuamos um teste paramétrico para amostras emparelhadas, que é o teste t de Student para duas amostras em par para médias, que é o mais sensível nessas verificações. O resultado consta na tabela 10.

Tabela 09 – Área média das criptas:

H: Hiperplásicos. N: Normais

Hiperplásicos			Normais		
Grupo	Diâmetro	Área	Grupo	Diâmetro	Área
h01H	2,875	6,491807	h01N	2,375	4,430137
h02H	2,25	3,976078	h02N	1,6875	2,236544
h03H	1,9375	2,948311	h03N	2,1875	3,758253
h04H	2,6875	5,672661	h04N	2,625	5,411884
h05H	3	7,068583	h05N	2,4375	4,66637
h06H	3,75	11,04466	h06N	2,4375	4,66637
h07H	2,1875	3,758253	h07N	2,0625	3,34101
h09H	2,4375	4,66637	h09N	2,3125	4,200039
h10H	2,625	5,411884	h10N	2,625	5,411884
h11H	2,3125	4,200039	h11N	2,0625	3,34101
H12h	2,625	5,411884	h12N	2,1875	3,758253
h13H	2,625	5,411884	h13N	1,75	2,405282
h14H	1,875	2,761165	h14N	1,5625	1,917476
h15H	2,1875	3,758253	h15N	2,0625	3,34101
h16H	1,6875	2,236544	h16N	1,625	2,073942
h17H	3	7,068583	h17N	2,25	3,976078
h19H	2,375	4,430137	h19N	1,5625	1,917476
h20H	1,8125	2,580156	h20N	1,6875	2,236544
h21H	2,3125	4,200039	h21N	1,9375	2,948311
h22H	1,6875	2,236544	h22N	1,5625	1,917476
h23H	2	3,141593	h23N	1,6875	2,236544
h24H	2	3,141593	h24N	1,625	2,073942
h25H	2,1964286	3,788995	h25N	2,125	3,546564
h26H	1,9375	2,948311	h26N	1,625	2,073942
h27H	2,1875	3,758253	h27N	1,625	2,073942
h30H	1,8125	2,580156	h30N	1,875	2,761165
h31H	2,3125	4,200039	h31N	2,125	3,546564
h32H	2,0625	3,34101	h32N	1,9375	2,948311
h33H	2,25	3,976078	h33N	1,625	2,073942
h34H	2,5	4,908739	h34N	2	3,141593
h35H	2,3125	4,200039	h35N	1,75	2,405282
h36H	1,625	2,073942	h36N	1,625	2,073942
h37H	2,1875	3,758253	h37N	1,9375	2,948311
média		4,277298	média		3,086648

Tabela 10 - Teste-t de Student - duas amostras em par para médias

	Hiperplásicos x N	hiperplásicos	normais
Média		4,277298	3,0866483

Variância	3,200614	1,0836461
Observações	33	33
Correlação de Pearson	0,680375	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	32	
Stat t	5,170265	
P(T<=t) uni-caudal	6,06E-06	
t crítico uni-caudal	1,693888	
P(T<=t) bi-caudal	0,00001211	
t crítico bi-caudal	2,036932	
		P<0,001

DIÂMETRO MÉDIO DAS CRIPTAS:
 Obtido, em cada caso, em 16 medidas (8 horizontais e 8 verticais)
 ÁREA DE CADA CRIPTA:
 - Diâmetro/2 = Raio®
 - Área = PI x R (2)

5.2.2 Lesões adenomatosas

Foram feitas medidas de diâmetros e áreas de aberturas de criptas em 37 casos dos 42 que compunham o grupo de lesões adenomatosas, medindo-se o diâmetro horizontal e o diâmetro vertical de 8 pits da área extraída da lesão adenomatosa e de 8 pits da área extraída da mucosa normal, que demonstravam nitidez adequada de imagem da superfície mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente para essa medida.

5.2.2.1 Diâmetros

O diâmetro médio das pits nas lesões adenomatosas foi de 3,548117 e o diâmetro médio dessas na mucosa normal foi de 2,182432 com desvio padrão (dp) de 1,320168 nos adenomas e de 0,35244 na mucosa normal. Os resultados constam da tabela 11.

Tabela 11 - Diâmetros médios das pits (adenomas/normais):

A: Diâmetros horiz. e vert. de cada cripta medida .

B: Média do diâmetro horizontal e do diâmetro vertical.

C: Razão(Diâm.Horiz./Diâm.vert.) adenomas.

D: Desvio padrão (adenomas).

E: Razão(Diâm.Horiz./Diâm.vert.) normais.

F: Desvio padrão (normais).

G: Identificação (número) do caso.

A	B	C	D	E	F	G
5 2 2 3 3 3 2 2 2,75						
2 2 2 2 1 2 2 1 1,75						
2,5 1 1 1,5 3 1,5 1 2		1,6875	0,75297			a01A
3 3 2 3 2 2 2 2 2,375						
1 1 1 1 1 1 1 2 1,125						
3 3 2 3 2 2 2 1				2,25	0,707107	a01N
2 2 4 1 2 2 2 2 2,125						
1 2 2 2 3 1 1 1 1,625						
2 1 2 0,5 0,6666 2 2 2		1,520825	0,675181			a02A
2 2 3 3 2 3 2 3 2,5						
2 2 2 2 3 2 2 2 2,125						
1 1 1,5 1,5 0,6666 1,5 1 1,5				1,208325	0,330359	a02N
5 4 4 5 4 3 3 4 4						
2 2 3 3 3 3 3 2 2,625						
2,5 2 1,3333 1,6666 1,3333 1 1 2		1,60415	0,534062			a03A
2 3 2 2 3 3 2 2 2,375						
2 3 2 2 2 3 2 2 2,25						
1 1 1 1 1,5 1 1 1				1,0625	0,176777	a03N
3 2 3 3 4 4 4 3 3,25						
4 2 6 5 4 4 2 1 3,5						
0,75 1 0,5 0,6 1 1 2 3		1,23125	0,848923			a04A
4 3 3 3 3 3 3 3 3,125						
2 2 3 2 2 2 2 2 2,125						
2 1,5 1 1,5 1,5 1,5 1,5 1,5				1,5	0,267261	a04N
9 2 5 4 3 6 3 1 4,125						
3 3 3 2 2 2 7 7 3,625						
3 1,5 1,6666 2 1,5 3 0,428571 0,142857		1,654754	1,040327			a05A
2 2 2 2 2 2 3 2 2,125						
3 3 3 1 2 2 2 4 2,5						
0,6666 0,6666 0,6666 2 1 1 1,5 0,5				0,999975	0,511785	a05N
6 10 6 20 5 6 14 5 9						
10 12 8 11 3 3 19 2 8,5						
0,6 0,8333 0,75 1,8181 1,6666 2 0,7368 2,5		1,3631	0,719968			a06A
3 2 3 3 3 3 2 2 2,625						
3 3 3 3 3 4 4 3 3,25						
1 0,6666 1 1 1 0,75 0,5 0,6666				0,8229	0,201387	a06N
6 6 3 2 3 2 2 4 3,5						
3 4 5 3 2 4 2 2 3,125						
2 1,5 0,6 0,6666 1,5 0,5 1 2		1,220825	0,613077			a07A
2 3 2 2 2 2 2 2 2,125						
3 1 2 2 2 2 2 1 1,875						

0,6666	3	1	1	1	1	1	2			1,333325	0,776651	a07N4
4	9	5	5	3	5	6	5	5,25				
7	5	4	4	3	5	4	3	4,375				
0,5714	1,8	1,25	1,25	1	1	1,5	1,6666			1,25475	0,400691	a08A
4	4	4	4	4	5	5	4	4,25				
2	1	2	2	1	2	2	1	1,625				
2	4	2	2	4	2,5	2,5	4			2,875	0,954314	a08N
4	5	3	4	2	3	3	3	3,375				
3	3	5	4	4	6	3	7	4,375				
1,3333	1,6666	0,6	1	0,5	0,5	1	0,4285			0,87855	0,451039	a09A
3	2	2	2	2	2	2	3	2,25				
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
1,5	1	1	1	1	1	1	1,5			1,125	0,231455	a09N
7	3	4	7	4	6	3	4	4,75				
2	2	5	1	5	2	3	5	3,125				
3,5	1,5	0,8	7	0,8	3	1	0,8			2,3	2,174528	a10A
2	2	2	2	2	2	3	2	2,125				
2	2	3	2	2	2	2	4	2,375				
1	1	0,6666	1	1	1	1,5	0,5			0,958325	0,292101	a10N
3	4	3	2	4	2	3	2	2,875				
4	3	1	2	2	4	2	3	1,06066				
0,75	1,3333	3	1	2	0,5	1,5	0,6666			1,343738	0,831479	a11A
2	3	2	4	2	2	2	2	2,375				
1	1	2	1	1	1	2	3	1,5				
2	3	1	4	2	2	1	0,6666			1,958325	1,118932	a11N
3	3	4	3	4	3	2	2	3				
2	4	1	2	2	2	3	2	2,25				
1,5	0,75	4	1,5	2	1,5	0,6666	1			1,614575	1,062479	a12A
3	3	3	3	2	2	2	3	2,625				
2	1	1	2	2	2	2	2	1,75				
1,5	3	3	1,5	1	1	1	1,5			1,6875	0,842509	a12N
3	5	3	5	5	3	3	5	4				
2	1	3	2	2	2	2	2	2				
1,5	5	1	2,5	2,5	1,5	1,5	2,5			2,25	1,253566	a13A
3	2	4	3	3	3	3	2	2,875				
1	2	2	1	2	2	2	1	1,625				
3	1	2	3	1,5	1,5	1,5	2			1,9375	0,728869	a13N
2	3	3	4	3	3	4	5	3,375				
2	1	2	2	4	3	4	2	2,5				
1	3	1,5	2	0,75	1	1	2,5			1,678571	0,823077	a14A
2	3	2	3	3	3	2	3	2,625				
1	2	3	2	2	2	1	2	1,875				
2	1,5	0,6666	1,5	1,5	1,5	2	1,5			1,520825	0,412499	a14N
2	3	3	3	2	2	2	3	2,5				
2	1	2	2	3	2	2	1	1,875				
1	3	1,5	1,5	0,6666	1	1	3			1,583325	0,917217	a15A
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	0	a15N
6	5	4	6	6	3	2	2	4,25				
2	1	1	2	2	3	2	2	1,875				
3	5	4	3	3	1	1	1			2,625	1,505941	a16A
2	2	2	2	3	3	3	2	2,375				

2	1	2	2	2	2	1	1	1,625			
2	2	2	3	3	2	2	2	2,25			
1	0,5	1	0,6666	0,6666	1	0,5	0,5		0,72915	0,234653	a38N
2	2	2	4	2	1	2	4	2,375			
2	2	2	3	1	2	3	2	2,125			
1	1	1	1,3333	2	0,5	0,6666	2		1,187488	0,559468	a40A
2	2	2	3	2	2	2	2	2,125			
1	2	2	1	2	2	2	2	1,75			
2	1	1	3	1	1	1	1		1,375	0,744024	a40N
4	4	4	3	2	2	5	2	3,25			
2	1	2	2	5	2	2	2	2,25			
2	4	2	1,5	0,4	1	2,5	1		1,8	1,117395	a41A
2	1	2	2	2	2	1	2	1,75			
1	2	1	1	1	1	3	1	1,375			
2	0,5	2	2	2	2	0,3333	2		1,604163	0,734301	a41N
2	2	4	4	3	4	2	2	2,875			
5	6	2	2	2	2	2	2	2,875			
0,4	0,3333	2	2	1,5	2	1	1		1,279163	0,700106	a42A
2	2	2	2	2	2	2	2	2			
2	2	1	1	2	2	1	2	1,625			
1	1	2	2	1	1	2	1		1,428571	0,517549	a42N

Tabela12:Diâmetros e áreas (adenomas/normais)

Adenomas		Normais	
Diâmetro	Área	Diâmetro	Área
2,25	3,976078	1,75	2,405282
1,875	2,761165	2,3125	4,200039
3,3125	8,617904	2,3125	4,200039
3,375	8,946176	2,625	5,411884
3,875	11,79324	2,3125	4,200039
8,75	60,13205	2,9375	6,777127
3,3125	8,617904	2	3,141593
4,8125	18,18994	2,9375	6,777127
3,875	11,79324	2,125	3,546564
3,9375	12,17674	2,25	3,976078
1,96783	3,041341	1,9375	2,948311
2,625	5,411884	2,1875	3,758253
3	7,068583	2,25	3,976078
2,9375	6,777127	2,25	3,976078
2,1875	3,758253	2	3,141593
3,0625	7,366176	2,25	3,976078
2	3,141593	1,75	2,405282
3,5	9,621128	1,8125	2,580156
3,3125	8,617904	2,1875	3,758253
4,9375	19,14715	1,9375	2,948311
3,5	9,621128	1,875	2,761165
3,375	8,946176	2	3,141593
6,0625	28,86645	1,875	2,761165

3,625	10,32062	2,5	4,908739
4,9375	19,14715	2,125	3,546564
4,25	14,18625	3,125	7,669904
4,125	13,36404	2,125	3,546564
3,8125	11,41589	2,125	3,546564
5,125	20,62897	2,0625	3,34101
2,9375	6,777127	2	3,141593
2,6875	5,672661	2,6875	5,672661
4,75	17,72055	2,625	5,411884
2,625	5,411884	2,25	3,976078
2,6875	5,672661	1,9375	2,948311
2,25	3,976078	1,9375	2,948311
2,75	5,939574	1,5625	1,917476
2,875	6,491807	1,8125	2,580156

MÉDIA DOS DIÂMETROS DAS CRIPTAS ADENOMATOSAS: 3,548117

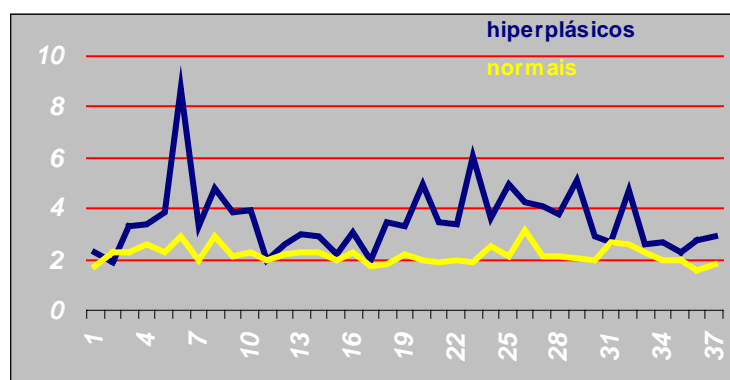
Desvio Padrão: 1,320168

MÉDIA DOS DIÂMETROS DAS CRIPTAS NORMAIS:

2,182432

Desvio Padrão: 0,35244

Figura 43 – Diâmetros – Representação gráfica das médias de diâmetros



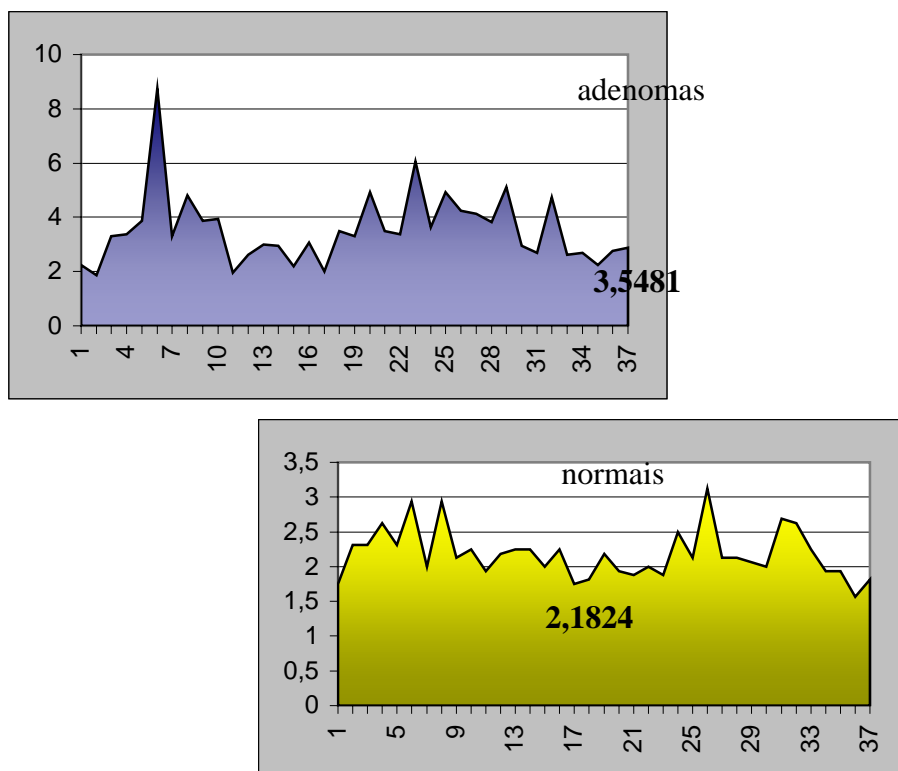
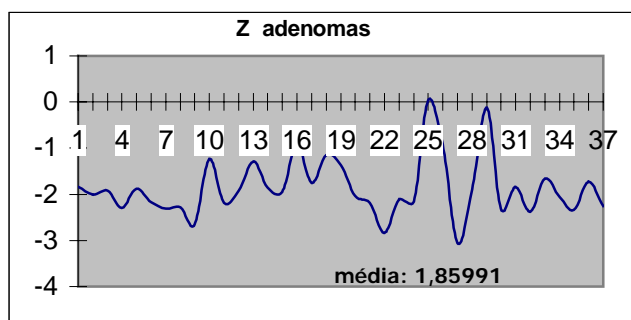


Figura 44 – Diâmetros

Z = Normalização dos valores (adenomas) em relação à população normal



5.2.2.2 Áreas

A partir dos diâmetros médios foram calculadas as áreas das aberturas das criptas medidas, que foram 8 pits por área de mucosa extraída, com duas medidas de diâmetro para cada pit, totalizando 16 medidas por cada área de lesão e de mucosa normal adjacente extraída.

A área média das criptas adenomatosas medidas foi de 11,21931 e a área média da abertura de criptas normais foi de 3,835781 (tabela 13).

Para verificar se os grupos (adenomas x normal) apresentam diferenças estatisticamente significativas entre as áreas medidas de aberturas de criptas, após a obtenção da área média das criptas da lesão e a área média das criptas da mucosa normal, efetuamos um teste paramétrico para amostras emparelhadas, que é o teste t de Student para duas amostras em par para médias, que é o mais sensível nessas verificações. O resultado consta na tabela 14.

Tabela 13 - Área média das criptas

Adenomas		Normais	
Diâmetro	Área	Diâmetro	Área
2,25	3,976078	1,75	2,405282
1,875	2,761165	2,3125	4,200039
3,3125	8,617904	2,3125	4,200039
3,375	8,946176	2,625	5,411884
3,875	11,79324	2,3125	4,200039
8,75	60,13205	2,9375	6,777127
3,3125	8,617904	2	3,141593
4,8125	18,18994	2,9375	6,777127
3,875	11,79324	2,125	3,546564
3,9375	12,17674	2,25	3,976078
1,96783	3,041341	1,9375	2,948311
2,625	5,411884	2,1875	3,758253
3	7,068583	2,25	3,976078
2,9375	6,777127	2,25	3,976078
2,1875	3,758253	2	3,141593
3,0625	7,366176	2,25	3,976078
2	3,141593	1,75	2,405282
3,5	9,621128	1,8125	2,580156
3,3125	8,617904	2,1875	3,758253
4,9375	19,14715	1,9375	2,948311
3,5	9,621128	1,875	2,761165
3,375	8,946176	2	3,141593
6,0625	28,86645	1,875	2,761165
3,625	10,32062	2,5	4,908739
4,9375	19,14715	2,125	3,546564
4,25	14,18625	3,125	7,669904
4,125	13,36404	2,125	3,546564
3,8125	11,41589	2,125	3,546564
5,125	20,62897	2,0625	3,34101
2,9375	6,777127	2	3,141593
2,6875	5,672661	2,6875	5,672661
4,75	17,72055	2,625	5,411884
2,625	5,411884	2,25	3,976078
2,6875	5,672661	1,9375	2,948311
2,25	3,976078	1,9375	2,948311
2,75	5,939574	1,5625	1,917476
2,875	6,491807	1,8125	2,580156

Tabela 14 -Teste-t de student - duas amostras em par para médias

Adenomas x N	Adenomas	Normais
Média	11,21931	3,835781
Variância	102,0989	1,69162
Observações	37	37
Correlação de Pearson	0,430836	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	36	
Stat t	4,670605	
P(T<=t) uni-caudal	2,05E-05	
t crítico uni-caudal	1,688297	
P(T<=t) bi-caudal	0,0000409	
t crítico bi-caudal	2,028091	
		P<0,001

5.2.3 Lesões carcinomatosas

Foram feitas medidas de diâmetros e áreas de aberturas de criptas em 25 casos dos 26 que compunham o grupo de carcinomas, medindo-se o diâmetro horizontal e o diâmetro vertical de 8 pits da área extraída da lesão carcinomatosa e de 8 pits da área extraída da mucosa normal, que demonstravam nitidez adequada de imagem da superfície mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente para essa medida.

5.2.3.1 Diâmetros

O diâmetro médio das pits nas lesões carcinomatosas foi de 2,785 e o diâmetro médio dessas na mucosa normal foi de 2,1275, com desvio padrão (dp) de 0,81031 nos carcinomas e de 0,398353 na mucosa normal. Os resultados constam da tabela 15.

Tabela 15 - Diâmetro médio das pits(carcinomas/normais):

A: Diâmetros horiz. e vert. de cada cripta medida .

B: Média do diâmetro horizontal e do diâmetro vertical.

C: Razão (Diâm.Horiz./Diâm.Vert.) carcinomas.

D: Desvio padrão (carcinomas).

E: Razão (Diâm.Horiz./Diâm.Vert.) normais.

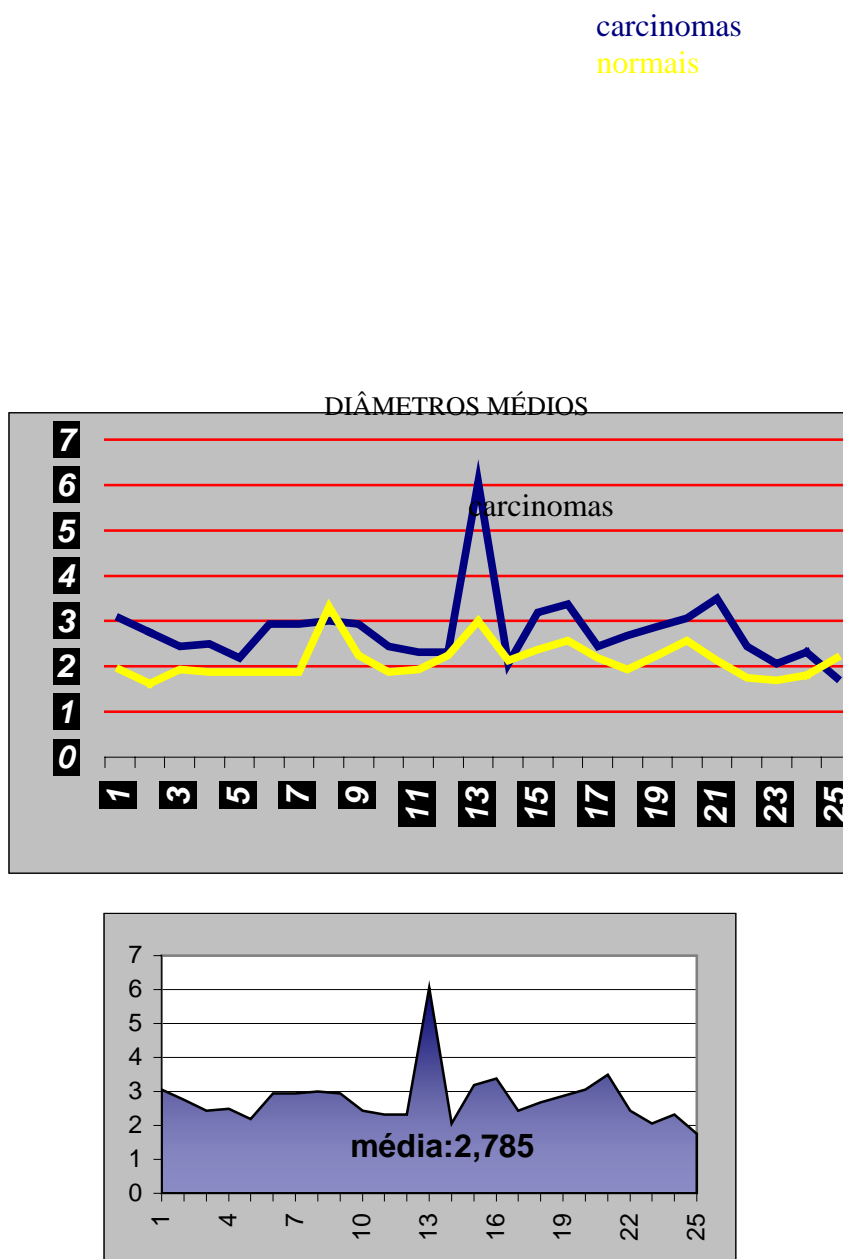
F: Desvio padrão (normais).

G: Identificação (número) do caso.

A									B	C	D	E	F	G	
2	2	2	2	2	5	2	2	2,375							
4	6	2	3	2	2	5	6	3,75							
0,5	0,3333	1	0,6666	1	2,5	2,5	0,3333		1,10415	0,899473				c02C	
2	3	2	1	2	1	2	2	1,875							
1	3	2	2	2	2	2	2	2							
2	1	1	0,5	1	0,5	1	1					1	0,46291	c02N	
3	5	3	5	3	3	4	3	3,625							
3	2	1	1	1	1	2	4	1,875							
1	2,5	3	5	3	3	2	0,75		2,53125	1,339226				c03C	
2	2	2	2	3	2	2	2	2,125							
1	1	1	2	1	1	1	1	1,125							
2	2	2	1	3	2	2	2					2	0,534522	c03N	
5	4	3	3	3	2	2	4	3,25							
1	2	2	1	2	2	2	1	1,625							
5	2	1,5	3	1,5	1	1	4		2,375	1,482035				c04C	
3	3	2	3	3	2	2	3	2,625							
1	1	2	1	1	1	2	1	1,25							
3	3	1	3	3	2	1	3					2,375	0,916125	c04N	
7	4	5	2	4	4	1	2	3,625							
2	1	2	1	1	1	2	1	1,375							
3,5	4	2,5	2	4	4	0,5	2		2,8125	1,279997				c05C	
2	2	2	2	2	2	2	2	2							
2	1	1	2	1	2	3	2	1,75							
1	2	2	1	2	1	0,6666	1					1,333325	0,563447	c05N	
3	3	2	5	1	3	3	3	2,875							
1	2	1	1	3	2	1	1	1,5							
3	1,5	2	5	0,3333	1,5	3	3		2,416663	1,408597				c06C	
2	2	2	2	2	2	2	2	2							
1	3	2	2	1	1	2	2	1,75							
2	0,6666	1	1	2	2	1	1					1,333325	0,563447	c06N	
4	2	4	5	2	2	3	2	3							
1	3	2	2	5	3	4	3	2,875							
4	0,6666	2	2,5	0,4	0,6666	0,75	0,6666		1,456225	1,272839				c07C	
1	1	1	2	2	3	2	1	1,625							
2	2	2	2	2	2	3	2	2,125							

0,5	0,5	0,5	1	1	1,5	0,6666	0,5			0,770825	0,366642	c07N
3	2	2	2	6	4	4	2	3,125				
3	2	4	3	3	2	3	2	2,75				
1	1	0,5	0,6666	2	2	1,3333	1		1,187488	0,559468		c08C
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	2	2	2	1	1	2	2	1,75				
1	1	1	1	2	2	1	1			1,25	0,46291	c08N
3	5	2	2	3	2	4	2	2,875				
5	4	2	4	2	2	3	3	3,125				
0,6	1,25	1	0,5	1,5	1	1,3333	0,6666		0,981238	0,366826		c09C
1	1	1	1	1	1	1	2	1,25				
5	5	5	7	5	6	3	6	5,375				
0,2	0,2	0,2	0,142857	0,2	0,16666	0,3333	0,3333			0,222015	0,071751	c09N
6	3	3	3	2	3	2	3	3,125				
2	3	4	3	3	2	3	2	2,75				
3	1	0,75	1	0,6666	1,5	0,6666	1,5		1,2604	0,778492		c10C
3	1	2	2	3	2	2	2	2,125				
2	2	2	3	3	2	2	3	2,375				
1,5	0,5	1	0,6666	1	1	1	0,6666			0,91665	0,308622	c10N
4	2	2	3	5	2	2	2	2,75				
2	2	3	2	2	2	2	2	2,125				
2	1	0,6666	1,5	2,5	1	1	1		1,333325	0,62362		c11C
2	2	2	2	3	3	2	2	2,25				
2	2	2	1	1	2	1	1	1,5				
1	1	1	2	3	1,5	2	2			1,6875	0,703943	c11N
2	4	2	4	2	3	2	2	2,625				
3	2	2	2	2	2	2	1	2				
0,6666	2	1	2	1	1,5	1	2		1,395825	0,54873		c12C
2	2	2	2	2	1	2	2	1,875				
2	2	2	1	2	2	3	2	2				
1	1	1	2	1	0,5	0,6666	1			1,020825	0,440403	c12N
3	2	5	2	3	2	2	3	2,75				
2	2	1	2	1	2	2	3	1,875				
1,5	1	5	1	3	1	1	1		1,8125	1,462324		c13C
2	2	2	2	2	3	1	2	2				
2	2	2	3	2	2	3	4	2,5				
1	1	1	0,6666	1	1,5	0,3333	0,5			0,874988	0,364617	c13N
9	9	7	7	3	3	4	4	5,75				
10	6	9	10	3	4	2	7	6,375				
0,9	1,5	0,777777	0,7	1	0,75	2	0,571428		1,024901	0,484119		c14C
3	3	4	6	3	2	3	2	3,25				
2	3	2	3	3	3	4	2	2,75				
1,5	1	2	2	1	0,6666	0,75	1			1,239575	0,529755	c14N
2	2	2	2	2	1	2	2	1,875				
4	2	2	3	1	2	2	2	2,25				
0,5	1	1	0,6666	2	0,5	1	1		0,958325	0,477682		c15C
2	2	2	2	2	2	2	2	2				
2	2	3	2	3	2	3	1	2,25				
1	1	0,6666	1	0,6666	1	0,6666	2			0,999975	0,436458	c15N
5	4	4	6	5	3	2	3	4				
4	3	2	1	3	2	2	2	2,375				
1,25	1,3333	2	6	1,6666	1,5	1	1,5		2,031238	1,630527		c16C
3	3	2	2	3	4	2	3	2,75				

Figura 45 – Diâmetros – Representação gráfica das médias de diâmetros



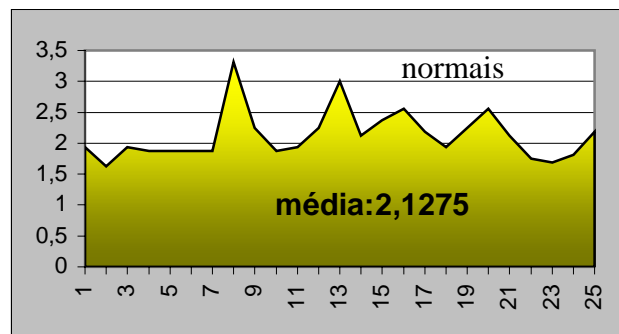
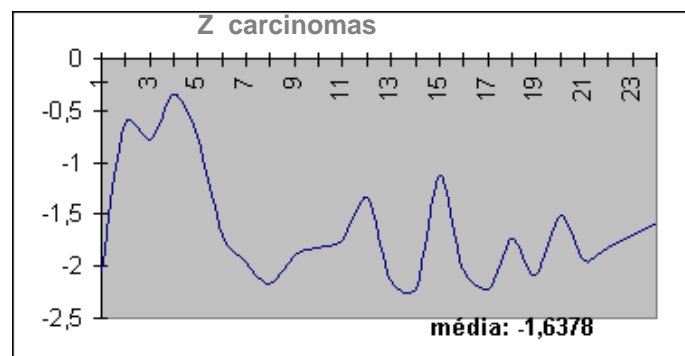


Figura 46 – Diâmetros

Z=Normalização dos valores (carcinomas) em relação à população normal



5.2.3.2 Áreas

A partir dos diâmetros médios foram calculadas as áreas das aberturas das criptas medidas, que foram 8 pits por área de mucosa extraída, com duas medidas de diâmetro para cada pit, totalizando 16 medidas por cada área de lesão e de mucosa normal adjacente extraída.

A área média das criptas carcinomatosas medidas foi de 6,586791 e área média da abertura de criptas normais foi de 3,674559 (tabela 17).

Para verificar se os grupos (carcinomas x normal) apresentam diferenças estatisticamente significativas entre as áreas medidas de aberturas de criptas, após a obtenção da área média das criptas da lesão e a área média das criptas da mucosa normal, efetuamos um teste paramétrico para amostras emparelhadas, que é o teste t de Student para duas amostras em par para médias, que é o mais sensível nessas verificações. O resultado consta na tabela 18.

Tabela 17 – Área média das criptas

Carcinomas		Normais	
Diâmetro Médio	Área	Diâmetro Médio	Área
3,0625	7,366176	1,9375	2,948311
2,75	5,939574	1,625	2,073942
2,4375	4,66637	1,9375	2,948311
2,5	4,908739	1,875	2,761165
2,1875	3,758253	1,875	2,761165
2,9375	6,777127	1,875	2,761165
2,9375	6,777127	1,875	2,761165
3	7,068583	3,3125	8,617904
2,9375	6,777127	2,25	3,976078
2,4375	4,66637	1,875	2,761165
2,3125	4,200039	1,9375	2,948311
2,3125	4,200039	2,25	3,976078
6,0625	28,86645	3	7,068583
2,0625	3,34101	2,125	3,546564
3,1875	7,979768	2,375	4,430137
3,375	8,946176	2,5625	5,157243
2,4375	4,66637	2,1875	3,758253
2,6875	5,672661	1,9375	2,948311
2,875	6,491807	2,25	3,976078
3,0625	7,366176	2,5625	5,157243
3,5	9,621128	2,125	3,546564
2,4375	4,66637	1,75	2,405282
2,0625	3,34101	1,6875	2,236544
2,3125	4,200039	1,8125	2,580156
1,75	2,405282	2,1875	3,758253
2,785	6,586791	2,1275	3,674559

Tabela 18 - Teste- t de Student- duas amostras em par para médias

Carcinomas X N	Carcinomas	Normais
Média	6,586791	3,674559
Variância	24,88043	2,290125
Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,56321	

Hipótese da diferença de média	0
gl	24
Stat t	3,37015
P(T<=t) uni-caudal	0,001268
t crítico uni-caudal	1,710882
P(T<=t) bi-caudal	0,002537
t crítico bi-caudal	2,063898

p=0,002

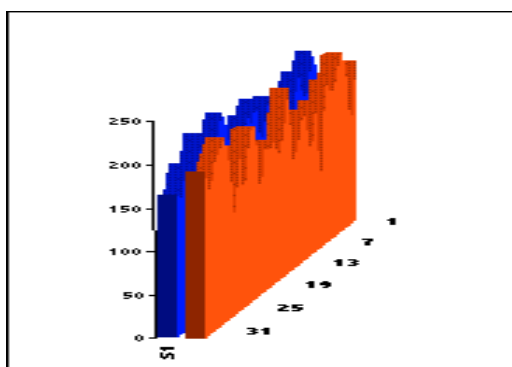
5.2.4 Linear plot profile (perfil linear)

- a) Caracterização da forma e cálculo de área do perfil linear (*linear plot profile*) utilizando uma ferramenta do programa de imagens mais propriamente de análise de mensuração. É feita uma análise linear de um determinado segmento da superfície da lesão e de idêntico tamanho e orientação da superfície da mucosa normal adjacente. Essa forma de análise apresenta-se em formato gráfico, de desenho plano, variável conforme a textura e regularidade da superfície analisada por esse perfil linear. É medida a amplitude das saliências (*spikes*) representadas numericamente na coluna da esquerda da representação gráfica, a partir de um dado numérico mínimo da base e o dado numérico máximo do topo. A área interna desse desenho plano é medida numericamente (cálculo direto de área) e a característica da linha que traduz a textura e regularidade da superfície é analisada por seus espaços planos, formações elevadas, abauladas, puntiformes (*spikes*), reentrâncias ou outras. Isso se aplica, novamente, tanto para a lesão, como para a mucosa normal;
- b) Foi feita a medida da amplitude das saliências do relevo da mucosa tanto da lesão, como da mucosa normal adjacente tanto no grupo de lesões hiperplásicas, como de adenomas e dos carcinomas. Os valores considerados para essa medição são os registrados pelo próprio método de análise (plot profile linear), ao lado da representação gráfica, efetuando-se a subtração entre o valor máximo registrado (topo) e o valor mínimo registrado (base). Os valores das medições nas lesões são sempre correlacionados com os valores medidos na mucosa normal correspondente. São obtidas as médias em cada grupo (hiperplásicos, adenomas e carcinomas e mucosa normal correspondente de cada). São feitas 3 análises:
- 1) médias, desvio padrão e representação gráfica tanto da lesão, como da mucosa normal;

- 2) teste paramétrico (teste t de Student para amostras em par por médias), para verificação de possíveis diferenças estatisticamente significativas, em cada um dos grupos de lesões em relação à mucosa normal;
- 3) traçado (curva) de z (normalização dos valores em relação a população normal), correlacionando medida da lesão com a média total das lesões do grupo e o desvio padrão das medidas da mucosa normal.

5.2.5 Médias das medidas de amplitudes

Figura 47 – Amplitudes I

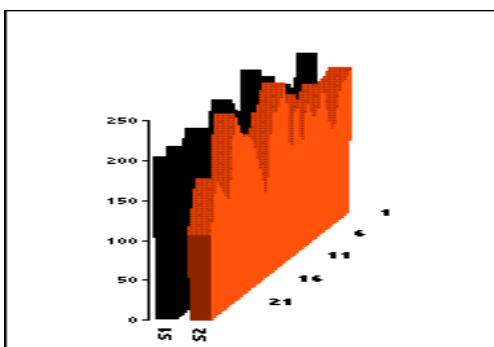
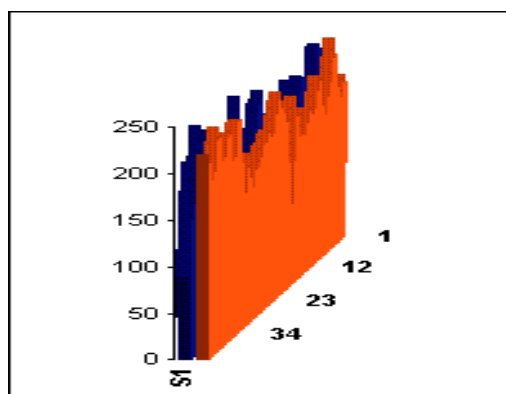


Grupo Hiperplásicos X Normais:

Hiperplásicos	177,5142 (m)	29,41439 (dp)
Normais	170,9727 (m)	39,09799 (dp)

Grupo Adenomas X Normais:

Adenomas	179,0714 (m)	42,65311 (dp)
Normais	186,5238 (m)	33,52483 (dp)

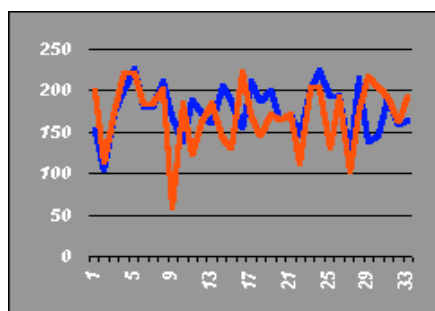


Grupo Carcinomas X Normais:

Carcinomas	172,88 (m)	50,69707 (dp)
Normais	173,12 (m)	38,5328 (dp)

5.2.6 Análise dos resultados do perfil linear (linear plot profile)

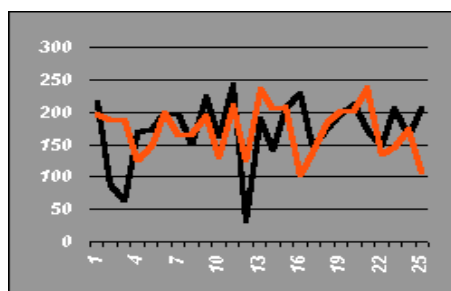
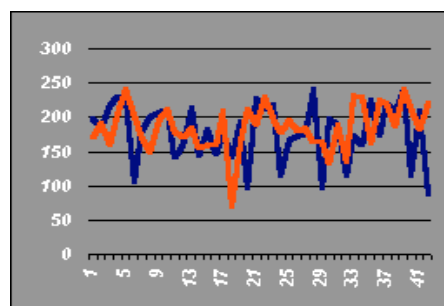
Figura 48 – Amplitudes II

**Grupo Hiperplásicos X Normais:**

Hiperplásicos	177,5142 (m)	29,41439 (dp)
Normais	170,9727 (m)	39,09799 (dp)

Grupo Adenomas X Normais:

Adenomas	179,0714 (m)	42,65311 (dp)
Normais	186,5238 (m)	33,52483 (dp)

**Grupo Carcinomas X Normais:**

Carcinomas	172,88 (m)	50,69707 (dp)
Normais	173,12 (m)	38,5328 (dp)

As medidas de médias são muito semelhantes mas, a distribuição no gráfico é mais homogênea e semelhante no grupo hiperplásicos X normais e mais heterogênea e assimétrica no grupo carcinomas X normais.

a) Teste paramétrico

O teste paramétrico empregado (teste t de Student para amostras em par para médias) mostrou o seguinte resultado:

- Grupo Hiperplásicos/Normais $p=0,369988$
- Grupo Adenomas/Normais $p=0,344502$
- Grupo Carcinomas/Normais $p=0,983771$

Verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos. De forma interessante, observou-se que ainda menor significância houve no grupo carcinomas x normais, que pode demonstrar que a

mucosa normal, próxima ao carcinoma, mostra já alterações estruturais ou na arquitetura da superfície mucosa, devidas a própria capacidade degenerativa, o que se observa bem menos nos grupos hiperplásicos e adenomas.

b) Cálculo de Z:

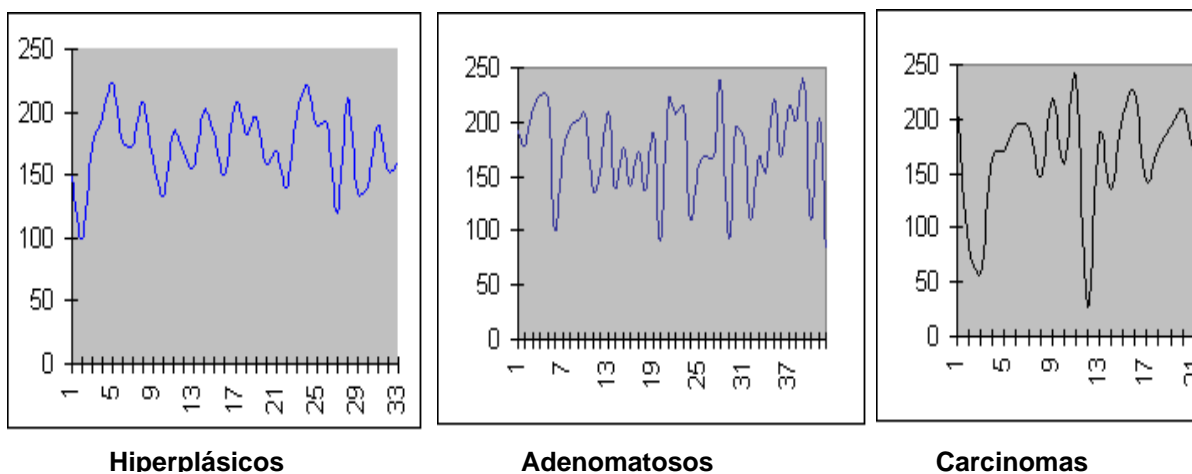
A normalização da média de alturas de cada caso, em relação a média de todos e o desvio padrão da população normal foi de:

- Z grupo hiperplásicos x normais - 172,97
- Z grupo adenomas x normais - 173,73
- Z grupo carcinomas x normais - 168,39

Não se observaram diferenças expressivas no cálculo de Z entre os grupos.

Na observação da distribuição gráfica da normalização, mais uma vez, se observa que há maior homogeneidade no grupo hiperplásicos e maior heterogeneidade no grupo carcinomas.

Figura 49 – Amplitudes(Distribuição)



5.2.7 Síntese da análise do perfil linear (line plot profile)

Embora seja uma ferramenta morfométrica de fácil e rápida aplicação, não fornece resultados com significância estatística de forma a diferenciar os grupos. Mas, a análise da representação gráfica da normalização (Z), pela

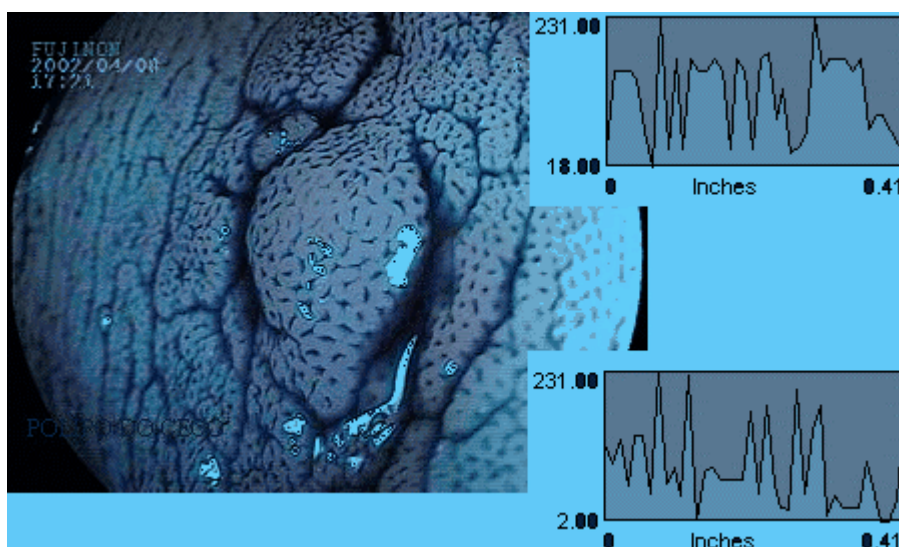
homogeneidade observada nos hiperplásicos e a heterogeneidade observada nos carcinomas, pode auxiliar na interpretação do caso.

Assim, também, os valores de p , muito próximos de 1 no grupo carcinomas, podem demonstrar as alterações arquiteturais da mucosa ainda não-neoplásica, próximas da lesão neoplásica.

AMPLITUDES

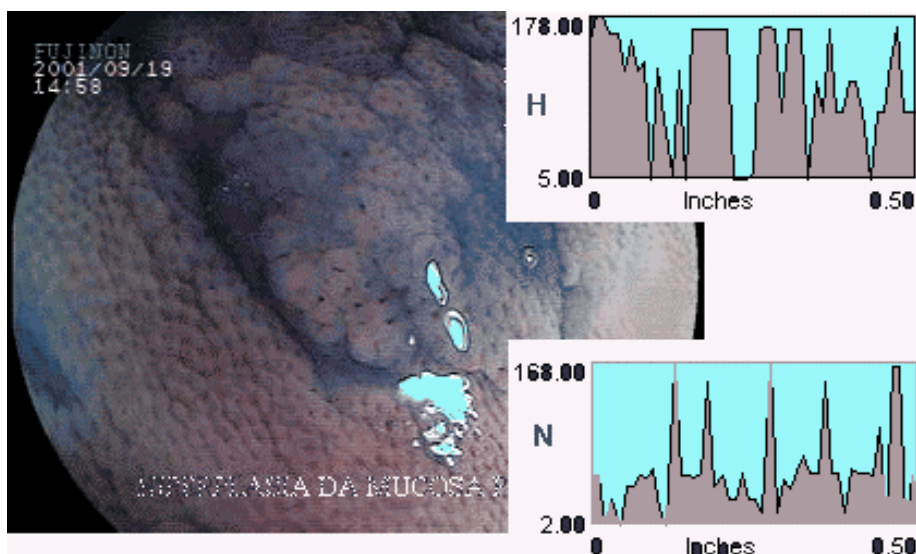
(exemplos de 2 casos com análise pelo linear plot profile)

Figura 50



Caso a22

Figura 51 - Amplitudes



Caso h12

Utilização das ferramentas de morfometria do programa de imagem image pro 4.5 que foram:

- Medida de Área
- Medida de Perímetro
- Medida de Perímetro 2
- Dimensão Fractal

A íntegra das medidas obtidas por este método está no Anexo I - Perfil Linear.

Os resultados dessas medidas foram os seguintes:

Tabela 19 – Perfil Linear I
Resumo dos resultados usando as medidas de área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal

Casos	Área	Perímetro	Perímetro2	Dim.Fractal	Casos	Área	Perímetro	Perímetro2	Dim.Fractal
		Hiperplásicos					Normais		
35	3235,075	282,536	342,6727	0,986991	34	3486,308	315,5454	377,3796	1,061064
		Adenomas					Normais		
42	2830,897	266,0591	306,7705	1,010864	42	3605,899	302,5005	366,2099	1,069515
		Carcinomas					Normais		
25	3373,32	271,4184	318,1033	1,045984	25	2790,848	264,9788	306,4174	1,058652

Tabela 20 – Perfil Linear II

Teste t de Student para amostras em par para médias

	ÁREA				
	Adenomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	2830,897	3605,899	Média	3373,32	2790,848
Variância	7270293	11741193	Variância	12979446	8636049
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,482873		Correlação de Pearson	0,415594	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-1,58127		Stat t	0,813538	
P(T<=t) uni-caudal	0,06075		P(T<=t) uni-caudal	0,211954	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,1215		P(T<=t) bi-caudal	0,423907	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

Tabela 21 – Perfil Linear III

Teste t de Student para amostras em par para médias

PERÍMETRO					
	Hiperplásicas	Normais		Hiperplásicas	Normais
Média	266,0591	302,5005	Média	271,4184	264,9788
Variância	9317,894	16738,22	Variância	17232,95	27902,56
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,226407		Correlação de Pearson	0,255733	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-1,65346		Stat t	0,174825	
P(T<=t) uni-caudal	0,052938		P(T<=t) uni-caudal	0,431342	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,105876		P(T<=t) bi-caudal	0,862684	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

Tabela 22 – Perfil Linear IV

Teste t de Student para amostras em par para médias

PERÍMETRO 2					
	Adenomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	306,7705	366,2099	Média	318,1033	306,4174
Variância	14214,84	33073,63	Variância	32530,07	40848,28
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,347504		Correlação de Pearson	0,128259	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-2,14607		Stat t	0,230913	
P(T<=t) uni-caudal	0,018918		P(T<=t) uni-caudal	0,40967	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,037836		P(T<=t) bi-caudal	0,81934	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

Tabela 23 – Perfil Linear V
Teste t de Student para amostras em par para médias

DIMENSÃO FRACTAL					
	Adenomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	1,010864	1,069515	Média	1,045984	1,058652
Variância	0,035175	0,017869	Variância	0,024004	0,015158
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	-0,07777		Correlação de Pearson	-0,01324	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-1,59287		Stat t	-0,31804	
P(T<=t) uni-caudal	0,059435		P(T<=t) uni-caudal	0,376602	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,118871		P(T<=t) bi-caudal	0,753203	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

5.2.8 Plot profile (perfil)

Caracterização da forma e cálculo de área do perfil (*plot profile*), utilizando uma ferramenta do programa de imagens, mais propriamente de análise de mensuração. É feita uma análise de um determinado segmento da superfície da lesão e de idêntico tamanho e orientação da superfície da mucosa normal adjacente.

Foram utilizadas 3 ferramentas de morfometria do programa de imagem Image Pro 4.5, que foram:

- Medida de área
- Medida de perímetro
- Medida de perímetro 2

São feitas duas análises:

- 1) Médias, desvio padrão e representação gráfica tanto da lesão, como da mucosa normal;
- 2) Teste paramétrico (teste t de Student para amostras em par por médias) para verificação de possíveis diferenças estatisticamente significativas, em cada um dos grupos de lesões em relação à mucosa normal tanto na análise de área, como do perímetro e do perímetro 2.

A íntegra das medidas obtidas para esse método está no Anexo II - Plot Profile.

Os resultados obtidos foram:

Tabela 24 – Plot Profile I

Resumo de médias e desvio padrão

	Área	Perímetro	Perímetro 2		Área	Perímetro	Perímetro 2
Hiperplásicos							
Hiperplásicos (31 Casos)				Normais (30 Casos)			
Médias	6981,89	500,9275	794,5548	Médias	6886,69	467,5987	796,8619
DP	2621,787	125,7291	439,3396	DP	2770,949	118,3059	392,3106
Adenomas							
Adenomas (38 Casos)				Normais (39 Casos)			
Médias	7006,019	486,3222	813,4501	Médias	6873,15	459,593	816,7138
DP	2722,975	135,647	322,0841	DP	2779,537	127,6251	400,7811
Carcinomas							
Carcinomas (23 Casos)				Normais (24 Casos)			
Médias	4991,209	355,0377	603,4378	Médias	5174,206	315,732	596,822
DP	2255,802	232,0668	236,1413	DP	2269,424	198,9389	215,6058

Profile II

Teste t de Student, para amostras em par, para médias

Hiperplásicos x Normais								
Área			Perímetro			Perímetro2		
	Hiperplásicas	Normais		Hiperplásicas	Normais	Hiperplásicas	Normais	
Média	5528,6	7452,4	Média	413,291	478,6743	Média	690,1043	865,0605
Variância	13708866	9343895	Variância	27362,22	16494,99	Variância	197491,8	158674,8
Observações	30	30	Observações	30	30	Observações	30	30
Correlação de Pearson	0,408244		Correlação de Pearson	0,355198		Correlação de Pearson	0,313409	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	29		gl	29		gl	29	
Stat t	-2,83527		Stat t	-2,11152		Stat t	-1,93519	
P(T<=t) uni-caudal	0,004129		P(T<=t) uni-caudal	0,021732		P(T<=t) uni-caudal	0,031386	

t crítico uni-caudal	1,699127	t crítico uni-caudal	1,699127	t crítico uni-caudal	1,699127
P(T<=t) bi-caudal	0,008258	P(T<=t) bi-caudal	0,043464	P(T<=t) bi-caudal	0,062772
t crítico bi-caudal	2,045231	t crítico bi-caudal	2,045231	t crítico bi-caudal	2,045231

Tabela 26 – Plot Profile III
Teste t de Student para amostras em par para médias

Adenomas x Normais								
Área			Perímetro			Perímetro 2		
	Adenomas	Normais		Adenomas	Normais		Adenomas	Normais
Média	7408,763	7322,947	Média	442,8656	479,6933	Média	902,1417	859,8636
Variância	11985262	7988009	Variância	15429,05	8856,288	Variância	215879,7	167132,9
Observações	38	38	Observações	38	38	Observações	38	38
Correlação de Pearson	0,33692		Correlação de Pearson	-0,10815		Correlação de Pearson	0,435851	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	37		gl	37		gl	37	
Stat t	0,144621		Stat t	-1,3864		Stat t	0,558912	
P(T<=t) uni-caudal	0,442898		P(T<=t) uni-caudal	0,086962		P(T<=t) uni-caudal	0,289794	
t crítico uni-caudal	1,687094		t crítico uni-caudal	1,687094		t crítico uni-caudal	1,687094	
P(T<=t) bi-caudal	0,885795		P(T<=t) bi-caudal	0,173923		P(T<=t) bi-caudal	0,579589	
t crítico bi-caudal	2,02619		t crítico bi-caudal	2,02619		t crítico bi-caudal	2,02619	

Tabela 27 – Plot Profile IV
Teste t de Student para amostras em par para médias

Carcinomas x Normais								
Área			Perímetro			Perímetro2		
	Carcinomas	Normais		Carcinomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	7244,913	7315,304	Média	521,4588	490,5582	Média	834,6961	855,0011
Variância	6471318	7348486	Variância	6105,484	4471,756	Variância	98519,09	166036
Observações	23	23	Observações	23	23	Observações	23	23
Correlação de Pearson	-0,12244		Correlação de Pearson	-0,34334		Correlação de Pearson	0,056544	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	22		Gl	22		gl	22	
Stat t	-0,08572		Stat t	1,245138		Stat t	-0,19472	
P(T<=t) uni-caudal	0,466231		P(T<=t) uni-caudal	0,11309		P(T<=t) uni-caudal	0,423698	
t crítico uni-caudal	1,717144		t crítico uni-caudal	1,717144		t crítico uni-caudal	1,717144	
P(T<=t) bi-caudal	0,932462		P(T<=t) bi-caudal	0,226181		P(T<=t) bi-caudal	0,847396	
t crítico bi-caudal	2,073875		t crítico bi-caudal	2,073875		t crítico bi-caudal	2,073875	

5.2.9 Surface plot (perfil de superfície)

Caracterização da forma e cálculo de área do perfil de superfície (*surface plot*), utilizando uma ferramenta do programa de imagens, mais propriamente de análise de mensuração. É feita uma análise de um determinado segmento da superfície da lesão e de idêntico tamanho e orientação da superfície da mucosa normal adjacente..

Foram utilizadas 4 ferramentas de morfometria do programa de imagem Image Pro 4.5 , que foram:

- Medida de área
- Medida de perímetro
- Medida de perímetro 2
- Dimensão Fractal

São feitas duas análises:

- 1) Médias, desvio padrão e médias e desvio padrão corrigidos.
- 2) Teste paramétrico (teste t de Student para amostras em par por médias), para verificação de possíveis diferenças estatisticamente significativas, em cada um dos grupos de lesões em relação a mucosa normal tanto na análise de área, como do perímetro, do perímetro 2 e da dimensão fractal.

A íntegra das medidas obtidas com esse método está no Anexo III - Surface Plot.

Os resultados foram os seguintes:

Tabela 28 – Surface Plot 1

Teste t de Student - Amostras em par para médias

Hiperplásicos x Normais								
ÁREA			PERÍMETRO			PERÍMETRO 2		
	Hiperplas.	Normais		Hiperplás.	Normais		Hiperplás.	Normais
Média	455,3649915	863,3056	Média	86,93090771	90,49119	Média	93,72551	104,2517
Variância	71868,33806	106745,7	Variância	1248,982966	1312,418	Variância	1481,898	1461,175
Observações	21	21	Observações	21	21	Observações	21	21
Correlação de Pearson	0,392123971		Correlação de Pearson	0,864028332		Correlação de Pearson	0,841143	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	20		gl	20		gl	20	
Stat t	-5,638472199		Stat t	0,873390652		Stat t	-2,23075	
P(T<=t) uni-caudal	8,07015E-06		P(T<=t) uni-caudal	0,196408192		P(T<=t) uni-caudal	0,018655	
t crítico uni-caudal	1,724718004		t crítico uni-caudal	1,724718004		t crítico uni-caudal	1,724718	
P(T<=t) bi-caudal	1,61403E-05		P(T<=t) bi-caudal	0,392816383		P(T<=t) bi-caudal	0,03731	
t crítico bi-caudal	2,085962478		t crítico bi-caudal	2,085962478		t crítico bi-caudal	2,085962	

DIM.FRACTAL		
	hiperplás	normais
Média	0,699416368	0,638975
Variância	0,012411774	0,014909
Observações	21	21
Correlação de Pearson	0,651880622	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	20	
Stat t	2,829032739	
P(T<=t) uni-caudal	0,005184271	
t crítico uni-caudal	1,724718004	
P(T<=t) bi-caudal	0,010368543	
t crítico bi-caudal	2,085962478	

Tabela 29 – Surface Plot 2

Teste t de Student - Amostras em par para médias

Adenomas x Normais								
ÁREA			PERÍMETRO			PERÍMETRO 2		
	adenomas	normais		adenomas	normais		adenomas	normais
Média	785,2830656	703,616	Média	70,96081232	68,24705	Média	84,84733	81,19677
Variância	34916,53828	29827,46	Variância	124,0225093	165,8876	Variância	135,3439	198,9449
Observações	14	14	Observações	14	14	Observações	14	14
Correlação de Pearson	0,381276436		Correlação de Pearson	0,34614438		Correlação de Pearson	0,268325	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	13		gl	13		gl	13	
Stat t	1,525278425		Stat t	0,73546487		Stat t	0,87047	
P(T<=t) uni-caudal	0,075571871		P(T<=t) uni-caudal	0,237558523		P(T<=t) uni-caudal	0,199916	
t crítico uni-caudal	1,770931704		t crítico uni-caudal	1,770931704		t crítico uni-caudal	1,770932	
P(T<=t) bi-caudal	0,151143742		P(T<=t) bi-caudal	0,475117045		P(T<=t) bi-caudal	0,399832	
t crítico bi-caudal	2,16036824		t crítico bi-caudal	2,16036824		t crítico bi-caudal	2,160368	

DIM. FRACTAL

	Adenomas	Normais
Média	0,573973	0,575851
Variância	0,003611	0,001223
Observações	14	14
Correlação de Pearson	0,19086	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	13	
Stat t	-0,11062	
P(T<=t) uni-caudal	0,456804	
t crítico uni-caudal	1,770932	
P(T<=t) bi-caudal	0,913608	
t crítico bi-caudal	2,160368	

Tabela 30 – Surface Plot 3

Teste t de Student - Amostras em par para médias

Carcinomas x Normais								
ÁREA			PERÍMETRO			PERÍMETRO 2		
	Carcinomas	Normais		Carcinomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	969,0103972	988,538	Média	70,96081232	68,24705	Média	103,4062	93,63195
Variância	175709,3058	117010,5	Variância	124,0225093	165,8876	Variância	909,1823	393,6226
Observações	9	9	Observações	9	9	Observações	9	9
Correlação de Pearson	0,568524892		Correlação de Pearson	0,34614438		Correlação de Pearson	0,712078	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	8		gl	13		gl	8	
Stat t	-0,162679197		Stat t	0,73546487		Stat t	1,380999	
P(T<=t) uni-caudal	0,437402574		P(T<=t) uni-caudal	0,237558523		P(T<=t) uni-caudal	0,102314	
t crítico uni-caudal	1,85954832		t crítico uni-caudal	1,770931704		t crítico uni-caudal	1,859548	
P(T<=t) bi-caudal	0,874805148		P(T<=t) bi-caudal	0,475117045		P(T<=t) bi-caudal	0,204627	
t crítico bi-caudal	2,306005626		t crítico bi-caudal	2,16036824		t crítico bi-caudal	2,306006	

DIM. FRACTAL		
	Carcinomas	Normal
Média	0,603226	0,619508
Variância	0,006332	0,004155
Observações	9	9
Correlação de Pearson	0,30145	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	8	
Stat t	-0,56806	
P(T<=t) uni-caudal	0,292791	
t crítico uni-caudal	1,859548	
P(T<=t) bi-caudal	0,585582	
t crítico bi-caudal	2,306006	

5.3 Síntese dos resultados em tabelas de agregação

Tabela 31 - Síntese dos resultados em tabelas de agregação - hiperplásicos

Hiperplasia	Hiperplásicos			Normais							
	n	MÉDIA	DP(h)	n	MÉDIA	DP(n)	TEP	RI	P(bi)	P(uni)	
Número de aberturas de criptas (pits)	24	48,2	19,7	24	54,1	21,7	-0,3	0,89	<0,01	<0,01	
Diâmetro da abertura de criptas	33	2,29	0,44	33	1,95	0,32					
Área da abertura das criptas	33	4,28	1,79	33	3,09	1,04	1,1	1,39	<0,01	<0,01	
Perfil linear (Line profile)											
Área	34	3252	2431	34	3486	2859	0,1		0,68	0,34	
Perímetro	34	285	147	34	316	163	0,2		0,45	0,22	
Perímetro 2	34	346	189	34	377	214	0,1		0,56	0,28	
Dimensão Fractal	34	0,984	0,21	34	1,06	0,16	0,5		0,12	0,06	
Perfil (Plot Profile)											
Área	30	5528	3702	30	7452	3057	0,6		<0,01	<0,01	
Perímetro	30	413	165	30	479	128	0,5		<0,05	<0,05	
Perímetro 2	30	690	444	30	865	398	0,4		0,06	<0,05	
Perfil de superfície (Surface plot)											
Área	21	456	268	21	863	326	1,2		<0,01	<0,01	
Perímetro	21	87,5	35	21	90	36,3	0,1		0,39	0,19	
Perímetro 2	21	94	38	21	104	38	0,3		0,03	0,01	
Dimensão Fractal	21	0,699	0,11	21	0,63	0,12	0,6		<0,01	<0,01	

Tabela 32 - Síntese dos resultados em tabelas de agregação -adenomas

Adenomas	Adenomas			Normais			TEP	RI	P(bi)	P(uni)
	n	média	DP (a)	n	média	DP (n)				
Número de aberturas de criptas (pits)	31	32,6	14,8	31	50,4	23	0,8	0,65	<0,01	<0,01
Diâmetro da abertura de criptas	37	3,54	1,32	37	2,18	0,35				
Área da abertura das criptas	37	11,2	10,1	37	3,83	1,3	5,7	2,92	<0,01	<0,01
Perfil linear (Line profile)										
Área	42	2831	2696	42	3606	3427	0,2		0,12	0,06
Perímetro	42	266	97	42	303	129	0,3		0,1	<0,05
Perímetro 2	42	307	119	42	366	181	0,3		<0,5	<0,05
Dimensão Fractal	42	1,01	0,187	42	1,07	0,134	0,4		0,11	0,06
Perfil (Plot Profile)										
Área	38	7408	3462	38	7323	2789	0,0		0,88	0,44
Perímetro	38	443	124	38	480	93	0,4		0,17	0,08
Perímetro 2	38	902	465	38	860	403	0,1		0,58	0,29
Perfil De Superfície (Surface Plot)										
Área	14	785	187	14	704	172	0,2		0,15	0,07
Perímetro	14	71	11	14	68	13	0,1		0,47	0,23
Perímetro 2	14	85	12	14	81	14	0,3		0,4	0,2
Dimensão Fractal	14	0,57	0,06	14	0,58	0,03	0,1		0,91	0,45

Tabela 33 - Síntese dos resultados em tabelas de agregação -carcinomas

Carcinomas	Carcinomas			Normais			TEP	RI	P(bi)	P(uni)
	n	média	DP (a)	n	média	DP (n)				
Número de aberturas de criptas (pits)	24	30,5	7,06	24	48,8	11,6	-0,7	0,62	<0,01	<0,01
Diâmetro da abertura de criptas	25	2,78	0,81	25	2,13	0,39				
Área da abertura das criptas	25	6,59	4,99	25	3,67	1,51	1,9	1,80	<0,01	<0,01
Perfil linear (Line profile)										
Área	25	3373	3602	25	2791	2939	0,2		0,42	0,21
Perímetro	25	271	131	25	265	167	0,0		0,86	0,43
Perímetro 2	25	318	180	25	306	202	0,1		0,82	0,41
Dimensão Fractal	25	1,046	0,15	25	1,058	0,12	-0,1		0,75	0,37
Perfil (Plot profile)										
Área	23	7245	2544	23	7315	2711	0,0		0,93	0,46
Perímetro	23	521	78	23	491	67	0,4		0,22	0,11
Perímetro 2	23	835	314	23	855	407	0,0		0,85	0,42
Perfil De Superfície (Surface Plot)										
Área	9	969	419	9	988	342	0,1		0,87	0,43
Perímetro	9	71	25	9	68	17	0,2		0,47	0,23
Perímetro 2	9	103	30	9	94	20	0,5		0,2	0,1
Dimensão Fractal	9	0,603	0,07	9	0,619	0,06	0,3		0,58	0,29

6. DISCUSSÃO

6.1: DISCUSSÃO/REVISÃO TEÓRICA

O prognóstico para pacientes com neoplasias do trato gastrointestinal depende estritamente da detecção precoce da lesão maligna ou precursora da neoplasia maligna. Câncer precoce e lesões adenomatosas podem ser removidos endoscopicamente, por várias técnicas (polipectomia, mucosectomia). O paciente pode ficar curado com a remoção completa dessas lesões. Então, o objetivo de cada exame endoscópico é a detecção e, se possível, ressecção de câncer precoce e lesões precursoras⁴⁸.

Estudos recentes têm demonstrado que a remoção endoscópica de pólipos adenomatosos pode prevenir o desenvolvimento do câncer colorretal⁶⁷ e outros autores⁶⁸ relataram que a incidência do câncer colorretal foi reduzida em 76-90% após a terapêutica endoscópica. Este último relato, provém de uma análise retrospectiva de um estudo multicêntrico italiano, envolvendo 1.693 pacientes seguidos por um espaço de 10 anos. O uso da colonoscopia para diagnóstico e a retirada de pólipos encontrados tem sido eficaz em reduzir a incidência e a mortalidade do câncer colorretal⁸³.

O manejo de pólipos colorretais adenomatosos difere dos pólipos hiperplásicos e, por isto, a acurácia do diagnóstico é essencial³⁵. Pólipos adenomatosos devem ser removidos por que recentes estudos têm mostrado que a remoção dos mesmos pode prevenir o desenvolvimento do câncer colorretal^{39,41,68}. Pólipos hiperplásicos e não-neoplásicos podem não ser retirados por que são benignos e não têm potencial de malignidade⁴². Embora muitas características de pólipos tenham sido propostas para auxiliar corretamente no diagnóstico não há, ainda, critério endoscópico seguro para poder distinguir, satisfatoriamente, pólipos adenomatosos de pólipos hiperplásicos^{43,46}. Assim sendo, a biópsia da mucosa permanece como o padrão ouro para o diagnóstico dos pólipos colorretais⁴⁶.

Entretanto, é considerado difícil diferenciar pólipos neoplásicos de não-neoplásicos baseado somente em observações da colonoscopia^{44,45}.

A introdução da colonoscopia nos procedimentos diagnósticos e seu uso cada vez mais freqüente, representa um grande passo no diagnóstico precoce do câncer do cólon, no diagnóstico de suas lesões precursoras, como também,

propicia através do tratamento endoscópico, a ressecção de muitas dessas lesões, quer neoplásicas, quer lesões com potencial de progressão para câncer.

Endoscópios recentes, com magnificação de imagem e alta resolução, oferecem imagem de qualidade que é significativamente melhor que a geração anterior de videoendoscópios e fibroscópios⁴⁸.

A técnica endoscópica deve permitir a visualização de alterações discretas da mucosa buscando a discriminação entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas.

A habilidade para estabelecer um imediato diagnóstico endoscópico que seja consistente com o diagnóstico histológico, tem sido o objeto final dos endoscopistas desde o surgimento da endoscopia. Esse objetivo pode ser alcançado, num futuro próximo, através da magnificação. A evolução técnica continua a uma velocidade muito rápida e em poucos anos, o videoendoscópio com alta performance ótica será largamente utilizado.

A resolução de uma imagem endoscópica é uma especificação diferente da magnificação e é definida como a habilidade para distinguir entre 2 pontos que estão extremamente juntos. A alta resolução melhora a habilidade para discriminar detalhes, enquanto a magnificação amplia a imagem⁴⁸. Na imagem digital de vídeo, a resolução é uma função da densidade de *pixels*. Pela incorporação de alta densidade de *pixels* no CCD (*Charge-Coupled Device*), endoscópios de alta resolução propiciam visão magnificada do trato gastrintestinal com grande detalhe da mucosa. A magnificação endoscópica utiliza lentes móveis controladas pelo endoscopista para variar o grau de magnificação que varia de 1.5x a 150x. Mais modernos endoscópios com magnificação propiciam magnificação e alta resolução⁴⁹.

O videocolonoscópio com magnificação e alta resolução pode discriminar objetos diminutos de um tamanho que varia de 71 a 10 microns, comparado com 167 a 125 microns que é observado a olho nu⁷³.

O exame com magnificação de imagens impulsiona o diagnóstico endoscópico para um nível muito próximo ao exame histopatológico⁸.

O custo do colonoscópio com magnificação (U\$27,000.00) é levemente(10 %) maior do que o custo de um videocolonoscópio tradicional³⁸.

A curva de aprendizado da magnificação endoscópica, conforme relato da literatura, demonstra que a experiência de 200 casos, confere adequado conhecimento na utilização e proveito do método³⁸.

O desenvolvimento e a redução de custos crescente de dispositivos CCD com cinco megapixel ou mais, tornará a imagem endoscópica de magnitude e resolução suficientes para sustentar o conceito de patologia endoscópica virtual.

A riqueza de detalhes de imagem, agora acessível, acelera a necessidade de padronização de uma classificação da superfície mucosa em várias condições, buscando a diferenciação entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas. O que deve ser valorizado nesta análise? Abertura de glândulas, arquitetura da superfície vascular, tipo macroscópico da lesão ou todos estes achados?⁴⁸

A literatura já demonstra estudos da arquitetura da superfície vascular em lesões esofágicas⁵⁰ e em lesões gástricas⁵¹, por magnificação de imagens,.

A determinação acurada do tipo macroscópico de uma lesão tem influência no manejo endoscópico⁴⁸. O aspecto polipóide de lesões colônicas sempre foi o mais estudado e reconhecido mas, trabalhos recentes têm mostrado cada vez mais, a presença e importância de lesões planas, plano-elevadas e deprimidas^{53,54} e não só polipóides.

Sempre que o endoscopista encontra uma lesão no cólon surge a questão: Biopsiar, remover ou deixar a lesão? Teoricamente, as lesões adenomatosas ou carcinomas devem ser removidas. Lesões hiperplásicas e não-neoplásicas podem permanecer.

Pólipos hiperplásicos ou pólipos inflamatórios, geralmente, não são considerados lesões pré-cancerosas³⁸. Se essas lesões, durante a colonoscopia, não forem retiradas, pode haver redução no tempo de realização da colonoscopia, redução de chances de complicações, devidas a polipectomia ou mucosectomia e redução do custo do procedimento³⁸.

Porém, não existem características objetivas seguras que possam ajudar a distinguir satisfatoriamente, as lesões neoplásicas das não-neoplásicas. A maioria

dos endoscopistas efetua a biópsia ou remove a lesão encontrada para diagnóstico histológico. Se a histologia da lesão puder ser corretamente avaliada na observação endoscópica, pode-se evitar remoções ou biópsias desnecessárias, reduzindo custos do procedimento e evitando complicações³⁵.

Relato recente da literatura⁸⁴ coloca em discussão a natureza e o prognóstico das lesões hiperplásicas. O autor refere que, tradicionalmente, os pólipos não-neoplásicos não apresentam potencial de malignidade. Mas, a demonstração de alterações genéticas dentro dessas lesões, indicam uma causa neoplásica e há evidência de que são heterogêneos. A maioria é inócua mas, há subtipos com potencial maligno⁸⁴. O autor conclui que isso não significa uma mudança na conduta diante de lesões hiperplásicas mas, que em pacientes com estas lesões, seria prudente utilizar uma lista (*checklist*) de achados que indiquem a remoção da lesão hiperplásica.

São estes os achados que compõem a lista:

- a) Número anormal de pólipos hiperplásicos (>20);
- b) Tamanho anormal ou inesperado da lesão (>10mm);
- c) Localização no cólon proximal;
- d) Presença de displasia de alto grau ;
- e) Adenoma coincidente;
- f) Familiares de primeiro grau com lesões hiperplásicas;
- g) Familiares de primeiro grau com câncer colorretal⁸⁴.

Outro aspecto importante na análise de lesões do cólon diz respeito ao tamanho das lesões, o que também poderá ser aferido com precisão e acurácia através de dispositivo de telemetria.

O tamanho de um pólipo segue sendo um dos mais importantes fatores relacionados com o potencial maligno de um pólipo adenomatoso^{85,86}. Um pólipo com 10mm ou mais tem uma alta chance de apresentar malignidade ou de evoluir para tal e segundo o National Polyp Study, os 2 fatores independentes de maior risco para o desenvolvimento do câncer colorretal são: o tamanho da lesão e a presença de componente viloso⁸⁷.

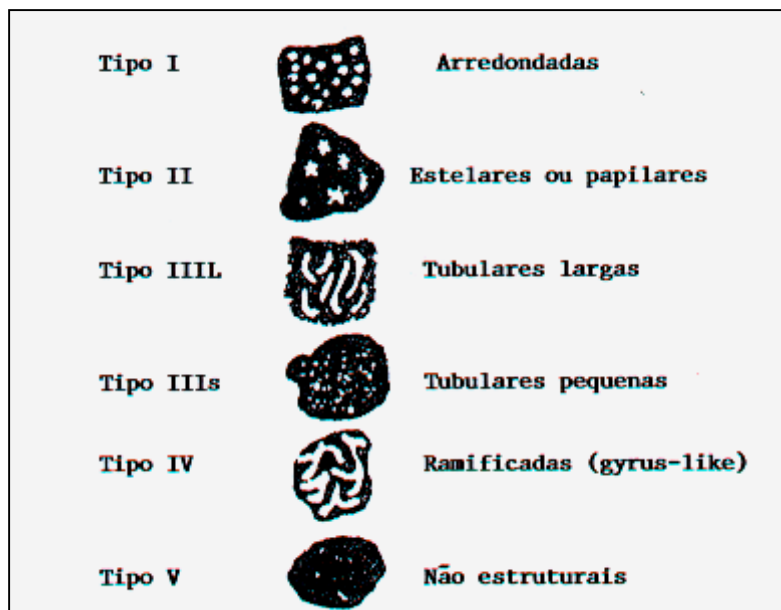
Dados anteriores da literatura demonstravam que lesões diminutas (<5mm) eram histologicamente hiperplásicas em 80 a 90% das vezes^{56,57}. Porém, dados recentes em grande número, têm mostrado que 40 a 60% das lesões (<5mm) são neoplásicas^{58,59,60,61,62,63,64}. Esta é uma questão ainda não resolvida³⁷.

Kudo et al., examinou a correlação entre uma pit e uma glândula, do ponto de vista morfológico e histopatológico (Figura 53)²⁷.

As pits vistas pela colonoscopia (x60) e pela estereomicroscopia (x60) foram classificadas em circulares normais, pequenas circulares, estelares pequenas, estelares grandes, oval, tipo giros da córtex e ausentes. Cem (100) criptas de cada padrão de pits foram analisadas. Seu diâmetro e área foram medidos usando análise de imagem computadorizada²⁷. Na correlação histopatológica, os autores diagnosticaram as circulares normais (tipo I) como normais em 100% dos casos; as circulares pequenas (tipo IIIs) como carcinomas em 28% dos casos e como borderline-carcinoma em 72% dos casos; as estelares pequenas (tipo II) como hiperplásicas em 100% dos casos; as estelares grandes (tipo II) como hiperplásicas ou *serrated* adenoma; as ovais (tipo IIII) como adenomas em 100% dos casos; as tipo giros da córtex (tipo IV) como adenomas em 100% dos casos (quase todos adenomas tubulovilosos) e a ausência de pits (tipo V), como adenocarcinomas em 100% dos casos²⁷.

Esses autores observaram que a área e o volume das glândulas adenomatosas são maiores do que da glândula normal²⁷. A glândula do tipo IIIs (circular pequena), parece ser o estágio intermediário da transformação maligna da glândula normal em glândula carcinomatosa²⁷.

Figura 52 – Classificação do padrão de abertura de criptas



Kudo et al²⁷

Outro estudo²⁹ utilizando a magnificação endoscópica estabeleceu a comparação entre o padrão endoscópico das pits e a histologia. Foi verificado que 69.4% dos casos do tipo II eram hiperplásicos mas, 30.5% desses eram adenomas. Dos pólipos tipo III L, 92.7% eram adenomas e 4.2% carcinomas. Entre as lesões do tipo III s, 86.3% eram adenomas e 12.7% carcinomas. Dos pólipos do tipo IV, 74.9% eram adenomas e 22.4% carcinomas. Entre aqueles do tipo V, não estruturais, 93.3% eram carcinomas e 6.7% eram adenomas²⁹.

No entanto, os resultados desses autores têm mostrado que a acurácia diagnóstica final de lesões retiradas endoscopicamente, ainda requer o exame histológico²⁹.

Outros autores utilizando a magnificação de imagens, verificaram que essa permite um acurado e instantâneo entendimento da histologia de lesões tumorais colorretais³⁴.

Quando da comparação entre as observações do padrão de pits pela magnificação e pela estereomicroscopia, a concordância foi da ordem de 81.5%, sugerindo que os 2 métodos são essencialmente comparáveis. A média de diagnóstico endoscópico correto, para os tipos III s e V, foi de 76.5%. Os tipos I e II foram, freqüentemente, mal diagnosticados como tipos III L, III s, V e IV, como III L.

Os autores atribuíram esses erros a uma incompleta remoção do muco da superfície mucosa³⁴.

Na comparação entre a endoscopia magnificada e a histologia, houve também, uma alta correlação dos diagnósticos nos casos de adenomas (82.9%), um pouco menos nos adenomas vilosos (73.4%) e bem menos, nos casos de câncer (57.7%)³⁴. Esses autores afirmam que o estudo de um grande número de lesões tumorais e não tumorais pela magnificação e a comparação dessas observações, com os achados de estereomicroscopia e histopatologia, indica que é possível categorizar lesões à endoscopia como tumores verdadeiramente neoplásicos, como lesões não tumorais (mucosa normal, hiperplásica ou inflamatória) e lesões submucosas. Outra vantagem da magnificação, consiste na observação do padrão de pits da mucosa, pós-ressecção, notadamente, ao redor da margem de ressecção³⁴. Tumores submucosos, comumente, assumem o tipo I de criptas, embora alguns que protraem, acima da superfície mucosa exibindo um tipo II de criptas com hiperplasticidade reativa³⁴.

Outros autores³⁵, empregando a magnificação de imagens associada a cromoscopia e utilizando a Classificação de Kudo²⁹, estudaram 175 pólipos buscando a diferenciação entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas. Os percentuais de alterações neoplásicas, em relação aos diferentes tipos da Classificação de Kudo foram: lesões com pits tipo I = 0%; tipo II = 12.2%; tipo III = 69.7%; tipo IIIs = 80% ; tipo IV = 84.4%; e tipo V = 100%. A sensibilidade para neoplasia foi de 93.8% e a especificidade foi de 64.6%, quando os tipos I e II representavam lesões não-neoplásicas e os tipos III, IIIs, IV e V representaram as lesões neoplásicas³⁵. A acuidade diagnóstica final em diferenciar lesões neoplásicas de não-neoplásicas foi de 80.1%³⁵. De posse desses dados, os autores evidenciaram que a análise do padrão de pits em lesões colorretais pela magnificação de imagens, é útil e objetiva como meio de diferenciar lesões neoplásicas de não-neoplásicas do cólon mas, essa técnica não substitui a histologia³⁵ pois, se a decisão for feita pela análise das pits, aproximadamente, 30% das lesões não-neoplásicas podem ser erradamente tratadas. A baixa especificidade verificada limita esse benefício potencial. Verificaram também que a acurácia diagnóstica não foi influenciada pelo tamanho ou forma das lesões³⁵.

Dois outros autores^{44,45} tiveram uma acuidade final de 82% (sensibilidade = 84.5% e especificidade = 77.7%) e 80% (sensibilidade = 69.2% e especificidade = 85.4%), respectivamente.

Togashi et al.³⁸ (tabela 34) obteve uma acuidade diagnóstica de 88.4% (sensibilidade = 92% e especificidade = 73.3%), na diferenciação entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas e concluiu que a magnificação colonoscópica pode ser considerada útil em determinar as indicações de remoção endoscópica de lesões. O valor preditivo positivo foi de 94.2% e o valor preditivo negativo foi de 85.2%³⁸. Os achados deste estudo mostraram que a magnificação é útil na determinação da indicação para retirada endoscópica das lesões³⁸. Refere também, que para usar mais eficazmente, a magnificação essa deve ser reservada para as lesões que não mostram na colonoscopia convencional, característico e típico aspecto neoplásico ou não-neoplásico³⁸. O tamanho das lesões, segundo esses autores, também deve ser levado em consideração reservando-se a magnificação para lesões <10 mm, por que lesões >10mm são consideradas prováveis neoplasias⁷² e devem ser retiradas, independente da histologia³⁸.

Estudo similar de Axelrad et al.³⁷, usando colonoscopia com alta resolução associada a cromoscopia com índigo-carmin, verificou que as lesões hiperplásicas têm um característico padrão de pits arranjadas em ordem, assemelhando-se ao padrão da mucosa normal da volta da lesão, enquanto as lesões adenomatosas têm uma superfície com sulcos. O resultado de seu trabalho mostrou sensibilidade de 93% e especificidade de 95% em distinguir lesões adenomatosas de não-adenomatosas. Esses autores concluíram que a magnificação, associada a cromoscopia, permite observar detalhes morfológicos de diminutos pólipos colorretais que se correlaciona bem com a histologia. Afirmam que essa técnica, quando usada em exames de *screening*, podem limitar a necessidade de biópsias/ressecção ou de subseqüentes colonoscopias diminuindo os custos³⁷.

Tabela 34 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos na diferenciação de lesões neoplásicas e lesões não-neoplásicas

	Colonoscópio	Nº de lesões	Sensibilidade *	Especificidade**	V.P. Positivo	V.P. Negativo
Chapuis et al.	Convencional	120	84,5	77,7	89,8	68,3
Neale et al.	Convencional	81	69,2	85,4	69,2	85,5
Axelrad et al.	Magnificação	55	92,9	95,1	86,7	97,5
Togashi et al.	Magnificação	953	92	73,3	94,2	85,2

* Acuidade diagnóstica para lesões neoplásicas
 ** Acuidade diagnóstica para lesões não-neoplásicas
 Togashi et al.³⁸

Recente estudo investigou o valor da colonoscopia convencional, cromoscopia e magnificação combinada com cromoscopia. Foi observado que com o uso da cromoscopia, associada à magnificação, um número significativamente maior de lesões foram detectadas quando comparado com a colonoscopia convencional e houve uma média mais alta de detecção de adenomas. Com base no padrão de criptas, pela Classificação de Kudo, a sensibilidade e a especificidade para discriminação entre lesões adenomatosas e não-adenomatosas foram de 84% e 68% para cromoscopia e 98% e 74% para magnificação endoscópica. A conclusão do mesmo foi de que a magnificação endoscópica melhora a acuidade diagnóstica na distinção de lesões adenomatosas e não-adenomatosas⁵².

Jaramillo et al. utilizando a magnificação com alta resolução associada a cromoscopia em pacientes com colite ulcerativa, observou que esse método aumenta as possibilidades de detecção de pequenas lesões planas neoplásicas, no cólon dos pacientes portadores dessa patologia. Afirmam também, que podem não ser detectados pela colonoscopia convencional⁷³.

Outro estudo de lesões planas do cólon mostrou que essas lesões tanto adenomas, como carcinomas, podem ter o aspecto idêntico ao da mucosa adjacente ou tão translúcidas como essa e não serem detectadas pela colonoscopia convencional. Pela sua importância na histogênese do câncer colorretal é importante sua detecção. Neste estudo, os autores utilizando a

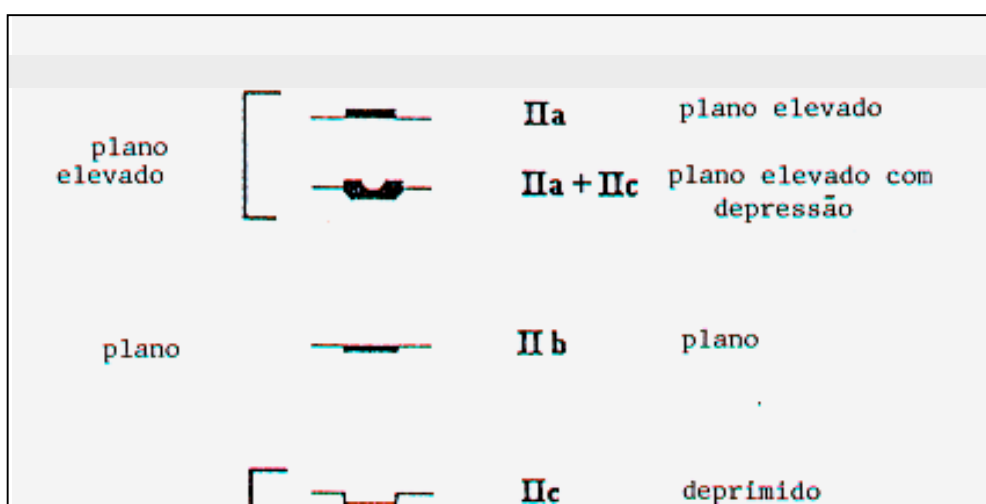
magnificação com alta resolução associada a cromoscopia, conseguiram detectar 109 lesões planas neoplásicas em 55 de 232 pacientes estudados e em 71% desses as lesões mediam 5mm ou menos³⁶.

Outros autores avaliaram o emprego da magnificação associada a cromoscopia, na avaliação de anormalidades duodenais, de forma retrospectiva e de comparação randomizada. Concluíram que a cromoscopia permitiu delinear melhor, a extensão das alterações como também, é importante auxiliar na orientação das biópsias. A conjugação magnificação e cromoscopia não demonstrou auxílio importante no diagnóstico das anormalidades⁷⁴.

Siegel et al. demonstrou que a cromoscopia e a magnificação endoscópica foram úteis para detectar a atrofia vilosa em pacientes com síndromes de malabsorção⁷⁵. Em contraste com este estudo, outros autores não verificaram melhora diagnóstica dessas técnicas no diagnóstico de crianças com malabsorção⁷⁶.

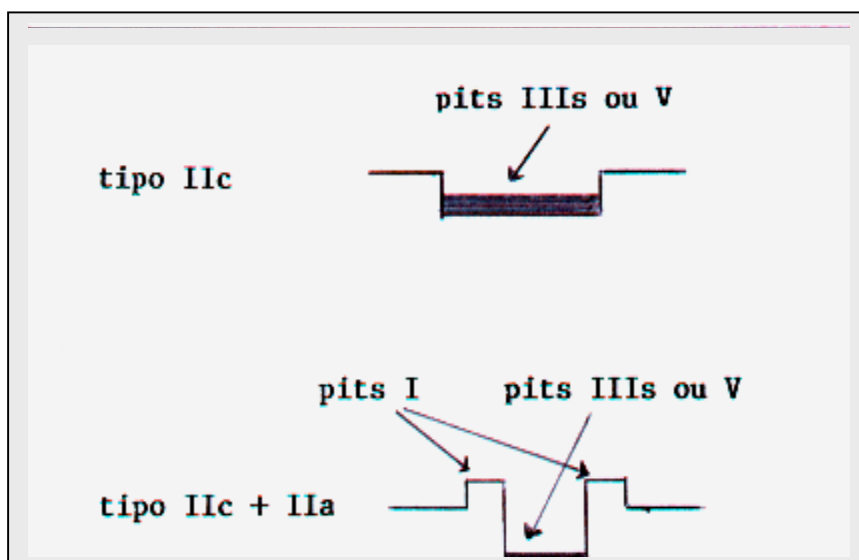
O aspecto macroscópico das lesões planas deve ser muito considerado pois conforme seu aspecto, a associação com neoplasia pode ser mais freqüente. A Classificação de Kudo⁶¹ das lesões planas neoplásicas do colón e do reto é mostrada nas Figuras 54 e 55.

Figura 53 - Classificação macroscópica das lesões neoplásicas planas do cólon e do reto



Japanese Society of Research of Cancer of the Colon and Rectum

Figura 54 – Magnificação em lesões deprimidas



Japanese Society of Research of Cancer of the Colon and Rectum

Tabela 35 - Classificação de Kudo determinando condutas

- Tipo I (deprimida ou elevada)	OBSERVAR
- Tipo II (deprimida ou elevada)*	OBSERVAR
- Tipo III L	Polipectomia ou EMR
- Tipo IV	
- Tipo IIIs**	

- Tipo V	Polipectomia ou Mucosectomia ou cirurgia
----------	--

*Se muito protrusa: Polipectomia

**Maior potencial maligno. Estágio intermediário de transformação M ou EMR
Kudo et al⁶¹

As imagens muito detalhadas do cólon, geradas pela magnificação de imagens, associada à alta resolução, podem ser submetidas a um programa avançado de computação, de forma que a morfologia da superfície das lesões observadas, possa ser analisada e armazenada em um banco de dados. A união dessas tecnologias vai fortalecer muito, a acuidade diagnóstica da colonoscopia e reduzir o risco de erro humano³⁷.

Dentro do objetivo de melhorar a detecção de lesões buscando também, métodos menos invasivos e, conseqüentemente, com menor chance de complicações, outras técnicas estão sendo desenvolvidas na tentativa de um melhor e mais acurado diagnóstico.

A endoscopia com imagens magnificadas, já está sendo usada em exames do esôfago, inclusive, com a morfometria aplicada à essas imagens no estudo do epitélio de Barrett¹⁴.

Como os carcinomas colorretais se originam da superfície mucosa não é apropriado diagnosticar atipia celular e atipias estruturais em secções da submucosa ou de camadas mais profundas. Para investigar o desenvolvimento espontâneo de carcinomas colorretais é melhor examinar a camada mucosa, dando atenção para as glândulas que se abrem na superfície²⁷.

O padrão de abertura das glândulas (pits) da mucosa colorretal tem sido exaustivamente, estudado nos anos recentes, com a endoscopia, a estereomicroscopia e a *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Este último método (SEM) permite o escrutínio da mucosa colorretal com magnificações mais altas do que o exame endoscópico mas, devido as suas limitações de custo e de consumo de tempo, só é aplicada ocasionalmente²⁹.

Na tentativa de diminuir as diferenças entre os achados endoscópicos e histológicos, um estudo comparativo entre o perfil de superfície (*surface profile*) histológica e o aspecto endoscópico da superfície dos adenomas está sendo

desenvolvido. Usando imagens planimétricas escaneadas de secções seriadas de tecido, um perfil de superfície histológica dimensional é criado usando um *software Photoshop* (Adobe 4). A imagem histológica tridimensional do perfil de superfície de biópsias individuais é, então, comparada com o correspondente padrão de pits das imagens de superfície obtidas à colonoscopia³⁰.

Outro estudo promoveu a reconstrução em 3D das criptas colorretais usando um programa computadorizado (Analyze PC 3.1), que se mostrou um valioso acessório para a visualização da organização das criptas⁹⁰.

Mas, todos estes estudos relatados são efetuados em espécimes de biópsias ou lesões (em imagens histológicas) e não em imagens endoscópicas, que só são utilizadas nestes estudos como fator de comparação e correlação.

Na busca de chegar-se a uma maior certeza diagnóstica, como vimos acima, diversos autores têm buscado métodos objetivos no exame de lesões, tentando reduzir os aspectos subjetivos e buscando acrescentar medidas, quantificações, formatos e outros, que permitam uma leitura quantificada, mensurável ou de padrões, de lesões ou alterações observadas .

Utilizamos em nosso estudo, técnicas de quantificação por análise de imagem digital, para avaliação de características morfológicas de lesões colônicas observadas, inicialmente, à videocolonoscopia com magnificação de imagens.

Os objetivos principais da quantificação são: acrescentar objetividade na avaliação de casos e utilizar métodos capazes de aumentar as capacidades diagnóstica, prognóstica e, possivelmente, terapêuticas² .

A morfometria, e os dados extraídos de seu emprego, podem formar as bases para um programa de análise de imagens que, transformado em *software*, pode ser adaptado ao videoendoscópio e, com isso, auxiliar trans-exame no diagnóstico. As medidas de quantificação, uma vez utilizadas para desenvolvimento em um *software*, podem oferecer o padrão de comparação imediatamente após a captura e a digitalização da imagem que se quer analisar, permitindo efetuar as mensurações em tempo real, o que pode ser considerado um procedimento de biópsia virtual.

Através de dados da morfometria digital esse estudo propõe avaliar a viabilidade de um método para auxiliar o diagnóstico das lesões do cólon. Buscamos, neste trabalho, sua validação. Por esse motivo, usamos casos selecionados, escolhidos de diagnóstico histopatológico firmado de imagens magnificadas consideradas de ótima qualidade e que permitam as mensurações programadas.

Uma vez validado o método, este pode então, ser empregado em estudos prospectivos, de séries consecutivas ou não, com ou sem cegamento de algum nível, demonstrando sua performance e utilidade. Um projeto de estudo com o seu emprego está em fase de protocolo inicial, projeto esse embasado em um sistema Bayesiano onde a morfometria digital das alterações do cólon participa como nó de evidência influenciando o nó de decisão⁹¹ deste sistema. O peso e valor dessas variáveis serão determinados pela validade do método de morfometria digital.

A aplicação de um programa informatizado de morfometria digital pode propiciar auxílio na tomada de decisões?

Objetivamos validar o emprego de uma ferramenta que auxilie no diagnóstico das lesões e dê auxílio ainda maior, nos casos limítrofes.

No presente estudo, buscamos critérios objetivos das alterações da mucosa do cólon e de suas lesões. Empregamos um método, já utilizado em estudos de outras áreas médicas, que busca detectar e documentar a significância de alterações mínimas, que é o estudo morfométrico digital. Recentemente, um método específico morfométrico foi empregado no estudo de lesões prostáticas, com reconhecido potencial de progressão maligna, áreas vizinhas e, também, regiões apresentando adenocarcinomas em etapas de invasão precoce⁵.

Em nosso caso, efetuamos um estudo morfométrico digital de lesões colônicas, todas elas obtidas e documentadas por colonoscopia com magnificação de imagens e emprego auxiliar da cromoscopia. Todas as lesões estudadas têm, também, diagnóstico histopatológico que é o padrão ouro do presente estudo.

O ponto de partida do estudo morfométrico digital de nosso estudo, se dá na imagem da alteração colônica obtida por colonoscopia com magnificação de imagens. A imagem magnificada é passível de digitalização e esse processo é bastante simples de ser feito, não necessitando de acessórios sofisticados ou caros, conforme demonstramos em um estudo anterior²⁶. Atualmente, o próprio colonoscópio pode já estar equipado e conectado a um sistema de captura de imagem digital e é o que se observa em um grande número de serviços de endoscopia pelo mundo. Tal foi realizado em nosso estudo com a digitalização imediata das imagens, durante a colonoscopia utilizando um conversor (Fujinon-Japão), de captura de imagens no formato digital. Toda imagem digitalizada pode ser quantificada e dessa quantificação, se podem extrair, através de programas especiais de análise da imagem, informações objetivas na composição diagnóstica.

Os programas de morfometria digital que utilizamos foram os programas de imagem em computador denominados Image Pro 4.5 (Media Cybernetics Silver Spring-E.U.A.) e o programa Image (NIH-E.U.A., Scion Corp-E.U.A.).

Colonoscópios com magnificação têm as mesmas funções básicas dos colonoscópios convencionais. O exame com magnificação inicia na forma de uma colonoscopia convencional e quando uma lesão é detectada, o investigador não precisa mudar de instrumento. Basta somente acionar o mecanismo de magnificação e obter a imagem magnificada. Os colonoscópios da marca Olympus têm magnificação obtida movendo-se e fixando-se as lentes na lesão que se quer ampliar a imagem, obtendo-se alta resolução com magnificação de até 100 vezes. Os da marca Fujinon que foram os utilizados em nosso estudo, magnificam 40 vezes e estes têm um foco amplo permitindo larga visão da lesão e do tecido normal a seu redor, proporcionando alta resolução quando se aproximam da lesão. Outras companhias também fabricam endoscópios com magnificação.

Na cromoscopia que deve acompanhar a magnificação para produzir melhor efeito da imagem magnificada, diversos corantes podem ser usados e o índigo-carmin é o mais utilizado na diluição a 0.2% (na forma não diluída ele está a 0.4%). A violeta de genciana e o cresil violeta são outros utilizados. Em nosso

estudo foi empregado o índigo-carmin que na realidade, não cora o tecido e, sim, se deposita em todas as alterações de relevo do mesmo, dando uma maior nitidez e delimitação da área deixando claro o contraste entre as partes mais altas e as mais baixas do tecido da lesão e fora desse. A quantidade de corante empregada em cada lesão varia de 2 a 10ml sendo necessário, antes de aplicar o corante, lavar a área com água. O corante é injetado através de um cateter ou diretamente, pelo canal de biópsias do instrumento. Em 30 a 60 segundos a cromoscopia está pronta. A duração total do procedimento de magnificação com cromoscopia está em torno de 5 minutos.

A partir daí, são feitas as capturas das imagens, já em formato digital, pelo próprio sistema de captura/digitalização acoplado ao endoscópio.

Utilizamos duas galerias de imagens que foram usadas em duas diferentes fases do estudo. Na primeira fase (*training set*) usamos 100 imagens selecionadas (A.A.P.) e na segunda fase (*testing set*) selecionamos, de 2.177 colonoscopias consecutivas (C.R.T.), 720 imagens magnificadas que após, foram reduzidas para 218, usando-se o critério de maior nitidez e da presença na imagem, não só da lesão, como também da mucosa normal adjacente à lesão, ambas com muita nitidez e resolução. A seleção de áreas de mucosa normal no mesmo plano focal das lesões assegurou distância similar da superfície mucosa, já que o plano focal da endoscopia com magnificação é bastante limitado pelas características de construção da óptica do equipamento. Destas duas galerias formamos o arquivo final de 105 imagens que compuseram o material do estudo.

Objetivamos aplicar a essas imagens métodos morfométricos com o intuito de através desses, obter medidas, caracteres, perfis distributivos, contagens de elementos e mensurações, de forma a caracterizar morfometricamente, os 3 tipos de lesões em estudo (hiperplásicas, adenomatosas e carcinomas). Utilizamos sempre, em qualquer dos métodos empregados, o comparativo direto da lesão com sua mucosa normal adjacente, sendo esta última o padrão referencial de análise de cada caso. Não se procedeu à comparação direta entre um tipo de lesão e outra, por exemplo: adenoma /hiperplásico, por que como as capturas de imagens de cada caso foram feitas no transcorrer habitual de uma colonoscopia com magnificação, as distâncias de obtenção das imagens foram diferentes de

um caso para outro, variando a distância entre a lesão e a extremidade do endoscópico onde se situa o sistema de captação de imagens. Essas distâncias variáveis, em cada caso, poderiam criar um sério viés de correlação ou de comparação pois, o tamanho das imagens e, conseqüentemente, das estruturas que as compõem, são diferentes, maiores ou menores uma em relação à outra. Sob este aspecto, importantes diferenças com distorções, invalidariam os valores de comparação e mensuração. Por este motivo, o comparativo sempre foi feito em relação a mucosa normal adjacente a lesão e presente no mesmo campo de imagem da mesma o que garantiu o controle da distância entre a óptica e as superfícies mucosas através em função do plano focal. Saliente-se que as imagens que utilizamos foram obtidas em procedimentos endoscópicos de rotina, ou seja, o colonoscopista não teve preocupação com a distância em que a imagem foi capturada, e sim somente com a obtenção de fotos mais qualificadas, que permitissem a interpretação e a documentação. Também desconhecia que estas fotos, no futuro, comporiam um arquivo de estudo morfométrico. *Os métodos que empregamos neste estudo poderão ser utilizados através de um programa acionado durante o exame colonoscópico para melhor reconhecimento das lesões e, portanto, com a imagem habitualmente obtida pelo colonoscopista, como foi feito no presente estudo, reproduzindo uma situação real de exame.* A solução para imagens obtidas a diferentes distâncias da mucosa pode ser prontamente implementada através do desenvolvimento de sistema de telemetria na ponta do endoscópio capaz de aferir a distância com precisão e acurácia, solução já empregada em diversos dispositivos ópticos de baixo custo, como câmeras fotográficas.

Métodos morfométricos vêm sendo utilizados já na análise de lesões colônicas mas, os mesmos foram empregados em estudos de histologia dessas lesões. A estereomicroscopia dos espécimes retirados durante a colonoscopia foram e estão sendo motivo de estudos, como relatamos em nosso texto, anteriormente, sendo após comparados com os achados endoscópicos em que se utilizaram determinadas classificações (por exemplo, a Classificação de Kudo). A contagem do número de criptas, a forma dessas, em lesões diversas, suas áreas e características de superfície (*surface plot*), já têm expressão na literatura mas, sempre em estudos de histologia. Assim, também, a análise histológica, não só

da superfície da mucosa colônica, como também de alterações em suas camadas mais profundas e, por fim, estudos planimétricos tridimensionais para melhor caracterização de sua superfície. Todos efetuados na análise histológica do material obtido das lesões.

Nossos métodos foram aplicados às imagens colonoscópicas e delas buscamos obter características, de forma a melhor diferenciá-las e caracterizá-las.

Empregamos 6 métodos morfométricos diferentes, que foram:

- 1) Contagem do número de abertura das criptas (pits);
- 2) Medidas de médias de diâmetros dessas aberturas;
- 3) Medidas de áreas dessas aberturas de criptas;
- 4) Medidas (área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal) de perfil linear (line profile) da mucosa. A diferença entre perímetro e perímetro 2 é que este último é uma medida mais recente, com fórmula diferente e mais acurada, para o comprimento do perfil de cada objeto;
- 5) Medidas (área, perímetro e perímetro 2) do perfil de área (perfil de um segmento retangular de área da lesão);
- 6) Medidas (área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal) do perfil de superfície (surface plot), onde é efetuada uma leitura por varredura de um segmento retangular da mucosa da lesão.

Esses métodos foram aplicados às lesões em estudo sempre tendo como parâmetros comparativos de análise, igual segmento da mucosa normal próxima da lesão.

As medidas como contagens, áreas, perímetros e diâmetros são de largo emprego na mensuração e caracterização de qualquer estrutura e em qualquer campo do conhecimento e a dimensão fractal é uma medida relativamente recente. Trata-se de um método matemático que simplifica e torna mensurável a descrição de figuras complexas e é utilizada quando há dificuldades na discriminação de estruturas e elementos. Quanto mais complexa uma estrutura mais alta é sua dimensão fractal. Utilizamos neste estudo, a dimensão fractal,

complementarmente, em alguns dos métodos empregados (perfil linear e perfil de superfície) representando em torno de 15 a 20% das análises efetuadas.

Os métodos morfométricos que empregamos foram aplicados aos 3 tipos diferentes de lesões e à sua mucosa normal correspondente, no cumprimento do objetivo geral e dos objetivos específicos do presente trabalho.

6.2: DISCUSSÃO DE RESULTADOS:

6.2.1. : Contagem do número de abertura de criptas

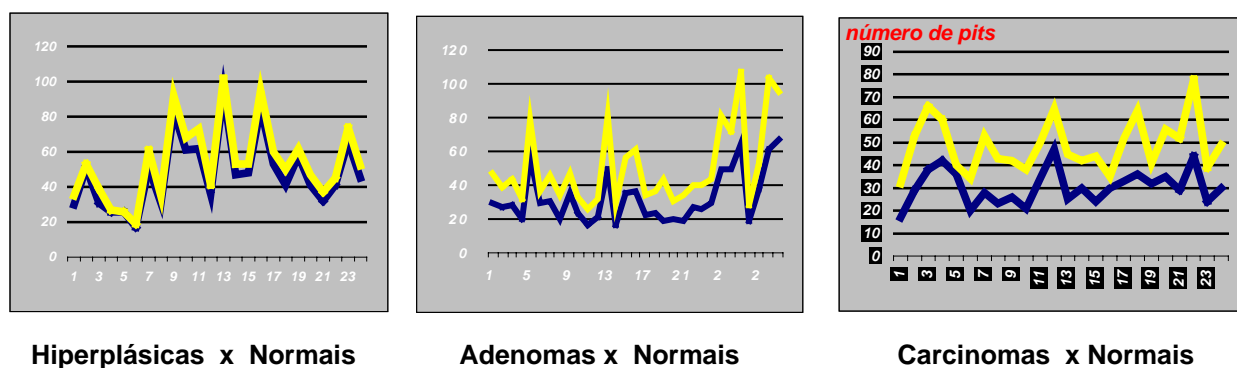
Empregamos aqui duas formas de analisar os resultados obtidos:

- a) *Razão inversa* - Verificou-se em que percentual o número de abertura de criptas da lesão relacionou-se com o número dessas na mucosa normal. Verificamos que na relação hiperplásicos x normais essa razão foi de 0,8905, significando que as lesões hiperplásicas apresentaram, em média, 89,05% do número de abertura de criptas da mucosa normal. Na relação adenomas x normais, a razão foi de 0,6470, ou seja, a mucosa adenomatosa apresentou, em média, 64,70% do número de abertura de criptas observado na mucosa normal. Na relação carcinomas x normais, a razão foi de 0,6293 evidenciando que, em média, os carcinomas apresentaram 62,93% do número de abertura de criptas da mucosa normal. Resumindo, a razão inversa aplicada à relação lesão x tecido normal nos mostra que o número de abertura de criptas dos hiperplásicos foi muito próximo do número da mucosa normal (em torno de 10% a menos) e os adenomas e carcinomas se distanciaram mais da mucosa normal, em torno de 35 e 37% a menos, respectivamente, no número de abertura de criptas.
- b) *Teste t de Student para amostras em par para médias* - Esse foi o teste paramétrico empregado para verificar a significância estatística das diferenças observadas na contagem do número de abertura de criptas na análise comparativa das 3 lesões e sua mucosa normal. O resultado do teste, em todas as 3 análises, apontou diferença

estatisticamente significativa ($p < 0,001$) mostrando que, definitivamente, o número de abertura de criptas das lesões hiperplásicas, dos adenomas e dos carcinomas é menor do que o número na mucosa normal correspondente.

Os gráficos de distribuição comparativa entre o número de abertura de criptas das lesões e de sua mucosa normal (figura 55) demonstraram uma distribuição mais homogênea e quase idêntica, na relação hiperplásico x normal; um pouco menos homogênea mas, guardando nítida proporção de distâncias na relação adenomas x normais e heterogênea, com precária proporção de distâncias na relação carcinoma x normais.

Figura 55 - Distribuição do número de aberturas de criptas



Outro aspecto importante, observado a partir dessa distribuição gráfica, refere-se a um possível viés de leitura das imagens tanto da lesão, como da mucosa normal, que poderia ocorrer pelo fato das imagens não se situarem exatamente, na mesma distância da extremidade do endoscópio quando de sua captura. Os gráficos nos mostram que em nenhum caso houve a transposição de uma linha pela outra (lesão/mucosa normal), que poderia demonstrar distâncias significativamente importantes de posição, capazes de promoverem distorção nas

medidas de contagem ou de áreas. Em **todos** os casos analisados neste estudo, tanto de hiperplásicos, como de adenomas e carcinomas e de suas mucosas normais avaliadas. Tal fato não ocorreu sequer, em nenhum deles, o que torna confiável as análises na distância colonoscópica, habitualmente, empregada.

6.2.2. : Diâmetro das aberturas das criptas

As médias dos diâmetros nas relações hiperplásicos x normais, mostrou valores de 2,2919 na média dos diâmetros da mucosa hiperplásica e de 1,9564 na mucosa normal correspondente. Os valores de médias de diâmetros nessa relação, foram muito próximos com uma diferença percentual de 15% em favor dos hiperplásicos.

Os valores obtidos na relação adenomas x normais foi de 3,548117 para os adenomas e de 2,182432 para a mucosa normal, com um percentual diferencial de 38% a mais, nas médias dos adenomas.

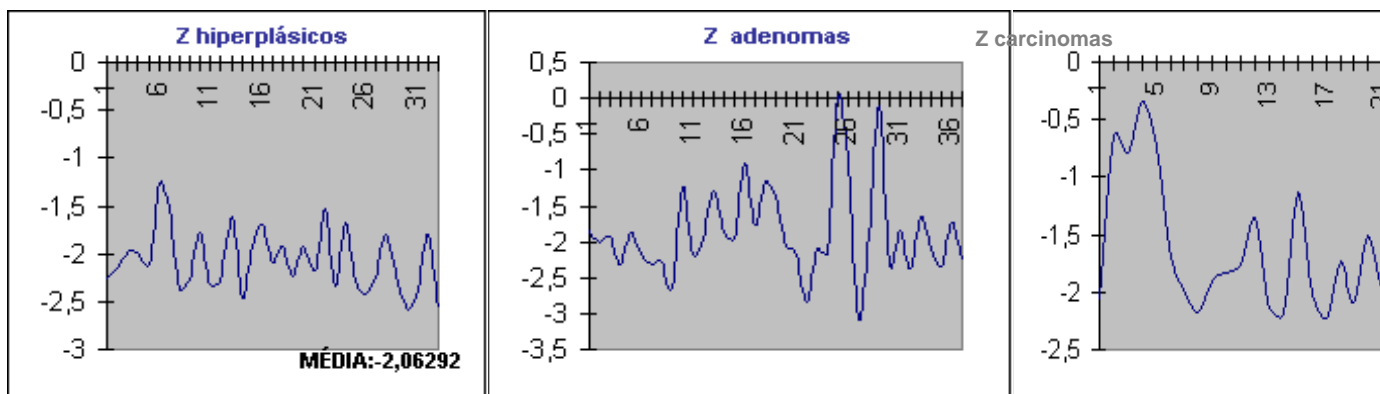
Os valores obtidos na relação entre carcinomas x normais foi de 2,785 para os carcinomas e de 2,1275 na mucosa normal, com uma diferença de 24% a mais, na média dos carcinomas.

Esses resultados nos mostram que as diferenças de médias de diâmetros de aberturas das criptas foram muito maiores nos casos de adenomas (38%) e carcinomas (24%), que ficaram próximos entre si, do que nos casos de lesões hiperplásicas, onde o diferencial com a mucosa normal foi de valor menor(15%). A medida de médias de diâmetros pode ser usada como ferramenta morfométrica diferencial entre lesões não-neoplásicas (hiperplásicas) e lesões neoplásicas (adenomas ou carcinomas).

Efetuamos gráficos de normalização (escore Z, figura 56), para verificar os traçados gerados pelas medidas de diâmetros. Essa normalização mostrou quanto cada caso de lesão se afasta da média da mucosa normal e os traçados

nos mostraram uma homogeneidade maior na distribuição dos hiperplásicos, um pouco menor nos adenomas e um padrão heterogêneo nos carcinomas.

Figura 56 - Traçado de normalização comparativo



6.2.3. : Medidas de área da abertura das criptas

A partir do diâmetro médio de cada lesão calculou-se a área de cada abertura das criptas e, dessa se efetuaram as médias. Aplicou-se o teste paramétrico de significância (teste t de Student) que mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) em todos os grupos (hiperplásicos, adenomas e carcinomas) comparados com sua mucosa normal, demonstrando que em todos, a área das aberturas de criptas das lesões foi definitivamente, maior que a área dessas na mucosa normal correspondente. As médias mostraram que, além da alta significância, o valor de p foi menor nos grupos adenomas e carcinomas por que nesses observou-se uma variância maior de medidas de área e essa variância maior reduz o valor de p . A média de área nas criptas hiperplásicas (4,28) foi, proporcionalmente, menor do que a dos adenomas (11,2) e dos carcinomas (6,59) e os valores da mucosa normal foram muito semelhantes nas 3 diferentes lesões (3,09; 3,83 e 3,67, respectivamente). Provavelmente, a menor área de abertura de criptas das hiperplásicas em relação aos adenomas e carcinomas, deve-se ao número de células que se multiplicam dentro da cripta hiperplásica que é menor do que o número de células que se multiplicam nas criptas adenomatosas e dos carcinomas. Por isto, também, o fato

de nessas últimas ocorrerem displasias e com maior número de células se multiplicando, aumentar a área das criptas. Os valores obtidos nessas medidas demonstram bem essas diferenças.

6.2.4. : Perfil linear (line profile)

Uma ferramenta morfométrica do programa de análise de imagens efetua medidas de um segmento linear de mucosa selecionado da lesão e de idêntico tamanho e orientação da mucosa normal.

- a) Inicialmente, fizemos medidas comparativas das amplitudes de relevo, apontadas, numericamente, ao lado da margem esquerda do desenho gráfico gerado. Com essas medidas se efetuaram 2 gráficos de distribuição, um de proporções e outro de traçado de normalização em relação ao normal. Os traçados de normalização, mais uma vez, mostraram distribuição mais homogênea na relação hiperplásicos x normais do que nas relações dos adenomas e dos carcinomas com sua mucosa normal, com menor homogeneidade nos adenomas e nítido padrão heterogêneo de distribuição nos carcinomas.
- b) Medidas morfométricas específicas aplicadas no perfil linear:
 - *Área*: Após obtidas as médias de áreas dessa medida específica, efetuou-se o teste t de Student para amostras em par para médias, que não mostrou diferenças estatisticamente significativas na comparação hiperplásicas x normais ($p=0,33$) e carcinomas x

normais ($p=0,21$). Na comparação adenomas x normais, o valor de p foi limítrofe ($p=0,06$) mostrando leve diferença estatística.

- *Perímetro*: Essa medida também não mostrou diferença estatística (teste t de Student) nas relações hiperplásicas x normais ($p=0,22$) e carcinomas x normais ($p=0,43$) mas, mostrou diferença estatisticamente significativa na relação adenomas x normais ($p<0,05$), sendo o perímetro dos normais superior ao dos adenomas.
- *Perímetro 2*: Novamente, as comparações hiperplásicos x normais ($p=0,28$) e carcinomas x normais ($p=0,40$), não mostraram diferenças significativas. Na relação adenomas x normais, o teste mostrou diferença estatística altamente significativa ($p<0,005$), com o perímetro dos normais muito superior ao dos adenomas.
- *Dimensão fractal*: Apresentou significância limítrofe ($p=0,06$) na relação hiperplásicos x normais, sem significância na análise carcinomas x normais ($p=0,37$) e com significância estatística limítrofe na comparação adenomas x normais com $p<0,06$.

Pelos dados obtidos através das medidas morfométricas do perfil linear, evidencia-se que esse método discrimina bem as diferenças entre os adenomas e a mucosa normal. O n maior desse grupo adenomas, na relação com os grupos hiperplásicos e carcinomas poderia explicar essa diferença, porém, quando analisamos, por exemplo, a medida específica área nesse perfil linear, o grupo hiperplásicos tinha um n maior do que o do grupo carcinomas e o valor de p desse último, foi mais alto do que o dos hiperplásicos contrariando o raciocínio estabelecido.

6.2.5. : Perfil de área (plot profile)

Três (3) medidas morfométricas específicas foram aqui utilizadas: área, perímetro e perímetro 2.

- *Área*: O teste t de Student para essa medida apontou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) na medida de comparação hiperplásicos x normais mostrando a área desses, maior do que a dos hiperplásicos. Nas comparações adenomas x normais ($p = 0,44$) e carcinomas x normais ($p = 0,46$), não demonstraram significância estatística.
- *Perímetro*: Novamente, houve significância na análise comparativa hiperplásicos x normais ($p < 0,05$) com perímetro superior nos normais do que nos hiperplásicos e sem significância nos grupos adenomas ($p = 0,08$) e carcinomas ($p = 0,11$). Poderia-se cogitar valor limítrofe nos adenomas ($p = 0,08$)?
- *Perímetro 2*: Novamente diferença estatisticamente significativa foi encontrada na relação hiperplásicos x normais ($p < 0,05$) com o perímetro dos normais bem superior ao dos hiperplásicos e não mostrando significância entre adenomas e mucosa normal ($p = 0,22$) e carcinomas e mucosa normal ($p = 0,42$).

Esse método, perfil de área, discriminou de forma significativa, as diferenças entre hiperplásicos e sua mucosa normal, nas 3 medidas aferidas mas, principalmente, na medida de área, não mostrando resultados significativos nas relações dos adenomas e dos carcinomas com a mucosa normal correspondente.

6.2.6. : Perfil de superfície (surface profile)

A utilização desse método morfométrico permite demonstrar um mapeamento, por varredura de superfície, das estruturas na área de imagem analisada, com projeção em forma tridimensional. Serve para demonstrar sutis e detalhadas variações do tecido analisado. Um retângulo de imagem da lesão é extraído, como também idêntico retângulo da mucosa normal, para serem feitas as comparações. Porém, nessa ferramenta, identificamos uma série de dificuldades e imprecisões na leitura pelo programa dos dados gerados. O método

dá uma informação muito “poluída” de aferições, com dados redundantes, contagens sobrepostas e áreas de não leitura (*missings*). Tal fato ocorreu em várias imagens que buscamos analisar com esse método de forma irregular, às vezes, permitindo leitura correcional, outras vezes, não. Provavelmente, esse método venha a exigir imagens de definição muito altas com componentes maiores e elementos individualizados, por que observamos que em estruturas menores houve nítida dificuldade de leitura. Possivelmente, métodos matemáticos ou de geo-processamento sejam necessários nessas leituras.

Para podermos aplicar esse método tivemos que eliminar todos os casos com leitura inadequada e seu correspondente, que ora foi a área da lesão, outras foi a da mucosa normal. Devido a esse fato, o n de cada grupo reduziu muito e os resultados, devido a este n reduzido, terão valores relativos e discutíveis.

Relatamos aqui, os resultados obtidos, porém, pelas dificuldades observadas, achamos que esse método deve ser revisto para adequado emprego e não pode ser ainda e, dessa forma, ser considerado válido na extração de características morfométricas.

Quatro (4) medidas específicas foram empregadas: área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal.

As análises com essas 4 medidas apontaram diferenças estatisticamente significativas na comparação hiperplásicos x normais na medida de área ($p < 0,01$) tendo os hiperplásicos uma área menor que a dos normais. Na medida de perímetro 2 ($p = 0,01$) e na medida de dimensão fractal ($p < 0,01$) observou-se diferença estatisticamente significativa também, com valores superiores nos normais em relação aos hiperplásicos. Nas medidas de perímetro não houve qualquer significância.

Esse método não mostrou diferenças significativas na comparação dos grupos adenomas e carcinomas.

Em nosso material, esse método de perfil de superfície, apesar do número reduzido de casos estudados, assinala uma tendência em discriminar lesões hiperplásicas das normais em 3 de 4 de suas medidas morfométricas.

Possivelmente, imagens de magnitude diferente possam permitir um estudo mais acurado desse método de perfil de superfície.

Na análise final dos dados obtidos com os métodos morfométricos até aqui descritos e buscando dar um caráter de significação mais consistente a esses dados, empregamos uma **medida de força de associação**. As medidas clássicas, habitualmente, empregadas, porém, na esfera de significância clínica, que não é o caso de nosso estudo, são RR (Risco Relativo) ou ODDS Ratio (Razão de Risco). Porém, essas são para categóricas. Utilizamos uma medida, não clínica mas, que se aplica a esse formato de estudo que é o **Tamanho de Efeito Padronizado (TEP)** ou diferença de médias padronizadas, conhecida na literatura como *side effect*. É semelhante à normalização e seu cálculo é efetuado pela diminuição da média de uma medida (lesão) pela média da outra medida (normal) dividido pelo desvio padrão do normal.

Sua tabela de valores de medida de efeito e de força de associação é:

EFEITO	Trivial	Pequeno	Moderado	Grande	Muito grande	Próximo da perfeição	Perfeito
VALOR	0,0	0,2	0,6	1,0	2,0	4,0	Infinito

LACKERT-SCALE (ADDAPTED)

Com base nos dados do presente estudo, verificamos os valores mais elevados de TEP nas medidas de área da abertura de criptas, para as 3 comparações efetuadas (hiperplásicos, adenomas e carcinomas em relação à sua mucosa normal), com efeito de moderado a grande e nas contagens do número de abertura de criptas, nas 3 comparações, também com efeito de moderado a grande. O método de perfil de área (plot profile), com suas 3 medidas (área e 2 perímetros), para caracterização entre hiperplásicos x normais, mostrou efeito moderado e o perfil linear (line profile) em suas 4 medidas (área, 2 perímetros e dimensão fractal), mostrou efeito de leve a moderado na discriminação entre adenomas e a mucosa normal. As outras comparações nestes 2 métodos, não mostraram efeito. Isoladamente, a dimensão fractal do perfil de área teve efeito

moderado na comparação entre hiperplásicos x normais e o perímetro desse método, na relação adenomas x normais e na relação carcinomas x normais teve efeito de pequeno a moderado. Não consideramos, embora registramos, o efeito nas medidas do perfil de superfície (surface profile), pelos motivos antes expostos.

6 CONCLUSÕES

Foram utilizados métodos morfométricos para caracterizar imagens magnificadas de 3 diferentes lesões colônicas: hiperplásicas, adenomas e carcinomas. As medidas morfométricas específicas foram empregadas nas lesões em estudo, tendo sempre como comparativo referencial, a mucosa normal adjacente à lesão. 105 imagens foram selecionadas para análise, divididas em 37 lesões hiperplásicas, 42 adenomas e 26 carcinomas, com correspondente área de mucosa normal de cada uma destas lesões.

Seis diferentes medidas de morfometria foram utilizadas, todas elas provindas de um programa especial de análise de imagens em computador, que foram: Contagem do número de abertura de criptas; médias dos diâmetros das aberturas de criptas; medida de área da abertura das criptas; análise do perfil linear (line profile), utilizando-se 4 medidas específicas (área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal); perfil de área (plot profile) com 3 medidas (área e 2 perímetros); e o perfil de superfície (surface plot) com 4 medidas (área, 2 perímetros e dimensão fractal).

As lesões hiperplásicas se caracterizaram por um número médio de abertura de criptas (48,2) um pouco menor do que o número verificado em sua mucosa normal (54,1) adjacente, da ordem de 10,95% a menos, com uma razão inversa de 0,89. Esta medida teve alta significância estatística ($p < 0,001$), usando-se o teste t de Student para amostras em par para médias, e com tamanho de efeito padronizado (TEP), que foi a medida de força de associação utilizada, de leve a moderado (0,3). A medida de médias de diâmetros das aberturas de criptas das lesões hiperplásicas demonstrou que as médias destes diâmetros (Hiperplásicos: 2,2919 / Normais: 1,9564) foram levemente superiores (15%) às médias da mucosa normal. A medida de área de abertura de criptas hiperplásicas mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em relação à área de abertura das criptas da mucosa normal adjacente (Hiperplásicos: 4,28 / Normais: 3,09). O tamanho de efeito padronizado para estes resultados foi classificado como grande (1,1).

No emprego do perfil linear, nas medidas de área e 2 perímetros, não houve caracterização significativa das lesões hiperplásicas em relação à mucosa normal, e os testes de significância estatística não demonstraram diferenças significativas. O teste de efeito (TEP) para estas medidas não mostrou efeito. Na medida de dimensão fractal deste método, os hiperplásicos apresentaram dimensão fractal (0,98) menor do que a mucosa normal (1,06) com diferença estatística limítrofe (0,6) e com efeito padronizado de tamanho moderado (0,5). Na análise do perfil de área verificou-se que, na comparação hiperplásicos x normais, nas três medidas empregadas houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A média de área dos hiperplásicos neste perfil foi menor do que a da mucosa normal (5528/7452). O perímetro dos hiperplásicos também, em relação ao normal (413/479) e o perímetro 2 mais uma vez mostrou valor menor das médias dos hiperplásicos em relação ao normal (690/865). O TEP mostrou tamanho moderado nas três medidas empregadas (0,6, 0,5 e 0,4).

As lesões adenomatosas se caracterizaram por um número de aberturas de criptas (32,6) menor do que o número da mucosa normal (50,4) com uma razão inversa de 0,6470, significando que a mucosa adenomatosa teve 64,70% do número de aberturas de criptas da mucosa normal. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) com TEP de tamanho grande(1,1). A medida de médias de diâmetros dos adenomatosos (3,54) demonstrou que estes foram maiores do que da mucosa normal(2,18) com uma diferença percentual de 39% a mais de médias de diâmetros nos adenomas. A medida média de área da abertura das criptas adenomatosas (11,2) foi muito superior a média de área na mucosa normal (3,83) e o teste de significância mostrou alta diferença, estatisticamente significativa($p < 0,001$). O tamanho de efeito desta diferença (1,1), na escala de aferição, foi grande. No emprego do método de perfil linear, nas medidas utilizadas (área , dois perímetros e dimensão fractal), houve significativa diferença na comparação adenoma x mucosa normal, com medidas maiores para os adenomas em relação a mucosa normal , e os testes de significância mostraram diferenças estatisticamente significativas nas 4 medidas (área : $p < 0,06$; perímetro: $p < 0,05$; perímetro 2 : $p < 0,05$; e Dim. fractal: $p < 0,06$) O TEP foi de efeito pequeno a moderado. A análise do perfil de área, comparando adenomas e mucosa normal, em 3 medidas (área e 2 perímetros), não mostrou nenhuma diferença estatisticamente significativa. A medida de associação não mostrou efeito na medida de área e de perímetro 2, com efeito de pequeno a moderado(0,4) na medida do outro perímetro que foi bem maior na mucosa normal do que na mucosa dos adenomas. O valor de p desta última medida ficou na faixa de valores limítrofes ($p = 0,08$).

Os carcinomas se caracterizaram, na medida do número médio de aberturas de criptas, por um número bem menor(30,54) do que o número encontrado na mucosa normal(48,87) com uma razão inversa de 0,6293, determinando que os carcinomas, em média, tem 62,93% do número de aberturas de criptas da mucosa normal. A diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) com TEP de efeito moderado a grande (0,7). A média de diâmetros dos carcinomas (2,78), foi maior que a média da mucosa normal(2,12) mostrando que os carcinomas tem , em média, diâmetros 24% maiores do que os da mucosa normal. A medida média de área das aberturas das criptas dos carcinomas (6,59) também foi maior do que na mucosa normal (3,67) com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e este resultado teve um TEP considerado muito grande (1,9). As outras medidas morfométricas empregadas neste estudo, e , conseqüentemente também na análise comparativa dos carcinomas e sua mucosa normal,, que foram o perfil linear e o perfil de área, em qualquer de suas medidas específicas (área , 2 perímetros e dimensão fractal) não mostrou diferenças estatisticamente significativas na caracterização dos carcinomas.

O método de perfil de superfície (surface plot), por apresentar problemas de leitura adequada das imagens e de não ter efetuado corretamente algumas medidas morfométricas, obrigou a uma redução do número de casos avaliados, com conseqüente redução do n , e seus resultados foram por nós avaliados em separado, e não consideramos este método ainda definitivo na morfometria das lesões. De qualquer forma, nos casos em que foi testado, mostrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) na comparação hiperplásicos x normais nas medidas de área e dimensão fractal. O TEP nesta

relação foi grande(1,2) para efeito de área, e moderado (0,6) na dimensão fractal.

Em conclusão, os métodos empregados conferiram características às diferentes lesões estudadas. Mais estudos devem ser desenvolvidos empregando estas técnicas. Estudos prospectivos poderão aferir comparativamente estas características mas, principalmente estudos empregando um sistema Bayesiano de determinação diagnóstica de lesões do cólon, onde as medidas morfométricas participarão, ao lado de outros parâmetros, como o tamanho da lesão, os dados demográficos e de história clínica do paciente, a graduação da lesão em uma classificação colonoscópica diferencial estabelecida (p.ex.: classificação de Kudo), como um dos nós de evidência a influenciar o nó de decisão diagnóstico deste sistema Bayesiano. A própria utilização das características morfométricas das lesões permitirá uma calibragem de seu peso, como nó de evidência, a medida que o estudo se desenvolve com a inclusão dos casos e a análise periódica dos valores de evidência.

Para que se possa futuramente empregar estes métodos morfométricos numa análise comparativa direta entre uma lesão e outra, não mais em relação às características da mucosa normal, é necessário que as imagens capturadas que sofrerão aferição morfométrica sejam obtidas de distâncias absolutamente idênticas. Isto poderá ser feito por estereoscopia, cujas primeiras experiências começam a ser feitas porém ainda sem qualquer resultado, ou através da fotometria com infravermelho. Outro método que pode ser empregado é a filtragem de deconvolução na qual um filtro é aplicado à imagem até se obter o melhor foco. O sistema escolhe a imagem de melhor foco com maior contraste e, a partir desta o sistema marca a distância de captura.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo caracterizar imagens endoscópicas de cólon com magnificação e digitalizadas, de três diferentes tipos de lesões colônicas: hiperplásicas, adenomas e carcinomas. Medidas morfométricas específicas foram empregadas nas lesões em estudo, tendo sempre como comparativo referencial, a mucosa normal adjacente à lesão. Cento e cinco (105) imagens foram selecionadas para análise, divididas em 37 lesões hiperplásicas, 42 adenomas e 26 carcinomas, com área de mucosa normal correspondente de cada uma dessas lesões.

Seis diferentes medidas de morfometria foram utilizadas, todas elas mensuradas através de programa de análise de imagens: 1): Contagem do número de abertura de criptas; 2): Médias do diâmetros das aberturas de criptas; 3) Medidas de áreas da abertura das criptas; 4): Análise do perfil linear, utilizando-se 4 medidas específicas: área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal; 5): Perfil de área (plot profile) com 3 medidas específicas: área, perímetro e perímetro 2; 6): Perfil de superfície (surface plot) com 4 medidas: área, perímetro, perímetro 2 e dimensão fractal. **A contagem do número de criptas, a média dos diâmetros e a área da abertura das criptas tiveram significância estatística em todos os grupos de lesões estudadas. As demais variáveis em estudo que não atingiram significância estatística, embora algumas**

demonstrassem valores muito próximos desta significância, provavelmente permitirão discriminar entre os tipos de lesão quando magnificações e resoluções maiores estiverem disponíveis, avanços estes que já foram anunciados pelos fabricantes de endoscópios.

As características morfométricas de imagens colonoscópicas com cromoscopia e magnificadas podem ser estudadas por análise de imagem digital, que permite, através da contagem do número de abertura de criptas por unidade de área, dos diâmetros médios destas aberturas e da área das criptas, aferir diferenças entre lesões hiperplásicas, adenomas e carcinomas, e sua mucosa normal adjacente.

A comparação dos achados morfométricos entre as diferentes categorias diagnósticas será possível através da incorporação da telemetria para estabelecer a distância do equipamento em relação à mucosa.

O aumento da magnificação e da resolução dos dispositivos CCD nos videocolonoscópios permitirá melhor discriminação de diferentes categorias diagnósticas através da caracterização morfométrica de abertura de criptas com mais detalhes.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WEIBEL, E. R. Stereological methods. In: WEIBEL, E. R. (Ed.) Stereological methods: practical methods for biological morphometry. New York: Academic Press, 1980.
2. BARTELS, P. H. Quantitation in histopathology: objectives, origins, digital image analysis and unresolved issues. In: MARCHEVSKY, A. M.; BARTELS, P. H. (Ed.) Image analysis: a primer for pathologists. New York: Raven Press, 1994, p. 1-28.
3. REAGAN, J. W.; MOORE, R. D. Morphology of the malignant squamous cell: a study of six thousands cells derived from squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Am. J. Path.*, 1952, v. 28, p. 105-127.
4. BOZZO, P. D. et al. Nuclear morphometry in solar keratosis. *Anal Quant Cytol Histol*, 1998, v. 20, n. 1, p. 21-28.
5. SILVA, V. D. Caracterização de lesões e núcleos celulares neoplásicos por método de assinatura digital. Tese de Doutorado, Curso de Pós-Graduação em Pneumologia, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, 1999.
6. KUDO, S. et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996, n. 44, p. 8-14.
7. TEIXEIRA, C.R. Colonoscopia com magnificação de imagem. In: SOBED. Endoscopia Digestiva, 1999, p. 61-62.
8. KATO S, FUJI T, et al. Non-biopsy technique for the differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colonic lesions: a prospective study. DDW 2000 [po 1492], San Diego, E.U.A.
9. HOSOKAWA, T. et al. Detection of aberrant crypt foci by high-resolution magnifying colonoscopy. DDW 2000 [po 1498], San Diego, E.U.A.
10. TOGASHI, K. et al. Human ACF identified by magnifying colonoscopy. DDW 2000 [po 1600], San Diego, U.S.A.
11. KUDO, S. et al. Colorectal tumors and pit pattern. *J Clin Pathol*, 1994, v. 47, p. 880-885.

12. TEIXEIRA, C. R. et al. Presumptive diagnosis of atypia in small colorectal neoplasia by magnifying colonoscopy with chromoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1997, v. 45, ab40.
13. HAYASHI, S. et al. Marginal expanding pattern of depressed type colorectal cancers as a marker of malignancy. DDW 2000 [po 1.496], San Diego, U.S.A.
14. SILVA, V. D. Karyometry in barrett's esophagus. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 2001, v. 23, n. 1, p. 40-46.
15. KOJIMA, T. et al. Magnifying video choledocscope-new trial. World Congress of Gastroenterology, 1998, [Fono 3612], Vienna, Áustria.
16. Glasbey, C. A. HG. Introduction. In: Glasbey, C. A. HG (Ed.) Image analysis for the biological sciences. Manchester, England: John Wiley & Sons, 1995. p. 1-22.
17. INOUÉ, S.; SPRING, K.R. Glossary. In: INOUÉ, S.; SPRING, K. R. (Ed.). Video microscopy. New York: Plenum Press, 1997, 664 p.
18. SERRA, J. P. Image analysis and mathematical morphology. London: Academic Press, 1982.
19. CASTLEMAN, K. R. Digital image processing. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall, 1996.
20. RUSS, J. C. The image processing handbook. New York: Springer, 1995, 2^a ed.
21. RASBAND, W. Scion image β^2 version. National Institutes of Health (modified by Scion Corporation), U.S.A., 1997. Disponível em: <<http://www.scioncorp.com>>
22. DICKMANN, E. Recent developments in dynamic machine vision at Univesität der Bundeswehr München. Massachussets Institute of Tecnology, 1998. Disponível em: <<http://www.ai.mit.edu/events/brainsmachines/abstracts/f1998/ernst.html>>
23. BARTELS, P. H. et al. Image understanding system for histopathology. *Anal Cell Pathol*, 1989, v. 1, p. 195-214.
24. BARTELS, P. H. et al. Expert systems for histopathology. In: HAMILTON, P. W.; ALLEN, D. C. (Ed.). Quantitative clinical pathology. London: Blackwell, 1995, p. 273-288.

25. PROLLA, J. C.; SILVA, V. D. Endoscopia digital. In: SOBED. Endoscopia Digestiva, 1999, p. 81-96.
26. SAUL, C. Estudo comparativo entre os diagnósticos videocolonoscópicos e suas imagens digitalizadas. Tese de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, UFRGS, 1998.
27. KUDO, S. et al. Colorectal tumors and pit pattern. *J Clin. Pathol*, 1994, v. 47, p. 880-885.
28. KUDO, S. et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg*, 2000, v. 24, p. 1081-1090.
29. KUDO, S. et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*, 2001, v. 33, p. 367-373.
30. TOMENIUS, H. Three-dimensional interpretation of the colorectal pit patterns (types I to V of Kudo). In: JARAMILLO, E.; HULTCANTZ, R.; RUBIO, C. A.; SLEZAK, P. Interactive atlas of gastrointestinal endoscopy. Stockholm: Karolinska University Press, 2001.
31. MENTZEL, D. De excrentiis verracosocristasis. *Acta Med Berlin*, 1.721, 9:78. Cited by Bacon, H. E. (Ed.). *J Int Coll Surg*, 1957, v. 28, p. 346-356.
32. MORSON, C. B. Precancerous lesions of the colon and rectum. *JAMA*, 1962, v. 179, p. 104-109.
33. MUTO, T. et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum*, 1985, v. 28, p. 847-851.
34. KUDO, S. et al. Diagnosis of colorectal tumors lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996, v. 44, n. 1, p. 8-14.
35. TUNG, S.; WU, C.; SU, M. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from non-neoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol*, 2001, v. 96, p. 2628-2632.
36. JARAMILLO, E. et al. Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution videoendoscopy and chromoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1995, v. 42, p. 114-122.
37. AXELRAD, A. M. et al. High resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colorectal polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology*, 1996, v. 10, p. 1253-1258.

38. TOGASHI, K. et al. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum*, 1999, v. 42, p. 1602-1608.
39. ATKIN, W. S.; MORSON, B. C.; CUZICK, J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of recto sigmoid adenomas. *N Engl J Med*, 1992, v. 326, p. 658-662.
40. SELBY, J. V. et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1992, v. 326, p. 653-657.
41. NEWCOMB, P. A. et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*, 1992, v. 84, p. 1572-1575.
42. MORSON, B. C. Some particularities in the histology of intestinal polyps. *Dis Colon Rectum*, 1962, v. 5, p. 337-344.
43. DAYNE, R. A. The incidence and clinical significance of rectal polyps. *Ann R Coll Surg Engl*, 1976, v. 58, p. 241-242.
44. CHAPUIS, P. H.; DENT, O. F.; GOULSTON, K. J. Clinical accuracy in diagnosis of small polyps using the flexible fiber optic sigmoid scope. *Dis Colon Rectum*, 1982, v. 25, p. 669-672.
45. NEALE, A. V. et al. Physician accuracy in diagnosing colorectal polyps. *Dis Colon Rectum*, 1987, v. 30, p. 247-250.
46. BOND, J. H. Is the small colorectal polyp clinically diminutive? *Gastrointestinal Endoscopy*, 1993, v 39, p. 592-593.
47. JAPANESE RESEARCH SOCIETY OF CANCER OF THE COLON AND RECTUM. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I - Clinical Classification. *JPN J Surg*, 1983, v. 13, p. 557-573.
48. KIESSLICH, R.; JUNG, M. Magnification endoscopy: does it improve mucosal surface analysis for the diagnosis of gastrointestinal neoplasias? *Endoscopy*, 2002, v. 34, n. 10, p. 819-822.
49. NELSON, D. B. et al. High-resolution and high-magnification endoscopy, guidelines: technology status evaluation report. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, v. 52, p. 864-866.
50. KAMUGAI, Y. et al. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial of superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy*, 2002, v. 34, p. 369-375.

51. TAJIRI, H. et al. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy*, 2002, v. 34, p. 772-776.
52. KIESSLICH, R. et al. Early detection of colorectal adenoma and early cancer. Benefit of chromo-magnification-or conventional colonoscopy? A multicenter prospective trial (abstract). *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, v. 55, AB90.
53. AJIOKA, Y. et al. Early colorectal cancer with special reference to the superficial nonpolypoid type from a histopathology point of view. *World J Surg*, 2000, v. 24, p. 1075-1080.
54. FUJI, T. et al. Flat adenomas in the United Kingdom: are treatable cancers being missed? *Endoscopy*, 1998, v. 30, p. 437-443,
55. MITOOKA, H. et al. Differentiation of diminutive neoplastic polyps from non-neoplastic polyps by the pit patterns (PP) observed by magnifying colonoscope (abstr). *Gastrointestinal Endoscopy*, 1994, v.40, p. 95.
56. LANE, N.; LEV, R. Observation on the origin of adenomatous epithelium of the colon: serial section studies of minute polyps in familial polyposis. *Cancer*, 1963, v. 16, p. 751-754.
57. ARTHUR, J. F. Structure and significance of metaplastic nodules in rectal mucosa. *J Clin Pathol*, 1968, v. 21, p. 735-743.
58. BLUE, M. G. et al. Hyperplastic polyps seen at sigmoidoscopy are markers for additional adenomas seen at colonoscopy. *Gastroenterology*, 1991, v. 100, p. 564-566.
59. OPELKA, F. G. et al. Diminutive colonic polyps: an indication for colonoscopy. *Dis Colon Rectum*, 1992, v. 35, p. 178-181.
60. ESTRADA, R. G.; SPJUT, H. J. Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am J Surg Pathol*, 1980, v. 4, p. 127-133.
61. TEDESCO, F. J.; HENDRIX, J. C.; PICKENS, C. A. Diminutive polyps: histopathology, spatial distribution and clinical significance. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1982, v. 28, p. 1-5.
62. WAYE, J. D.; LEWIS, B. S.; FRANKEL, A. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol*, 1988, v. 83, p. 899-906.
63. ACHKAR, E.; CAREY, W. Small polyps found during fiber optic sigmoidoscopy in asymptomatic patients. *Ann Intern Med*, 1988, v. 109., p. 880-883.

64. TAPPERO, G. et al. Cold snare excision of small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1992, v. 38, p. 310-313.
65. DEYHLE, P.; LARGIADER, F.; JENNY, S. A method for endoscopic electro section of sessile colonic polyps (letter). *Endoscopy*, 1973, v. 5, p. 38.
66. KUDO, S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*, 1993, v. 25, p. 455-461.
67. ATKIN, W. S.; MORSON, B. C.; CUZICK, J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of recto sigmoid adenomas. *N Engl J Med*, 1992, v. 326, p. 658-662.
68. CITARDA, F. et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*, 2001, v. 48, p. 812-815.
69. SAKAKI, N. et al. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy*, 1978, v. 10, p. 269-274.
70. TADA, M.; MISAKI, F.; KAWAI, K. A new approach to the observation of minute changes of the colonic mucosa by means of magnifying colonoscopy type CF-MB-M (Olympus). *Gastrointestinal Endoscopy*, 1978, v. 4, p. 146-147.
71. NISHIZAWA, M.; OKADA, T.; SATO, F. A clinopathological study of minute polypoid lesions of the colon based on magnifying fiber-colonoscopy and dissecting microscopy. *Endoscopy*, 1980, v. 12, p. 124-129.
72. WARNER, A. S.; GLICK, M. E.; FOGT, F. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*, 1994, v. 89, p. 123-125.
73. JARAMILLO, E. et al. Small, flat colorectal neoplasias in long-standing ulcerative colitis detected by high-resolution electronic video endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996, v. 44, p. 15-22.
74. KIESSLICH, R.; MERGENER, K.; NAUMANN, C. Value of chromoendoscopy and magnification endoscopy in the evaluation of duodenal abnormalities: a prospective, randomized comparison. *Endoscopy*, 2002, v. 35, n. 7, p. 550-563.
75. SIEGEL, L. M. et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1997, v. 46, p. 226-230.

76. RAVELLI, A. M. et al. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001, v. 54, p. 736-742.
77. WOOLF, S. H. The best screening test for colorectal cancer-A personal choice. *N Engl J Med*, 2000, v. 343, p. 1641-1643.
78. LEMON, S. C.; ZAPKA, J. G.; ESTARBROOK, B. Screening for colorectal cancer on the front line. *Am J Gastroenterol*, 2003, v. 98, p. 915-923.
79. HAWLEY, S. T.; LEVIN, B.; VERNON, S. W. Colorectal cancer screening by primary care physicians in two medical care organizations. *Cancer Detect Prev*, 2001, v. 25, p. 309-318.
80. SCHROY, P. C. et al. Utilization of colorectal cancer screening tests: A 1997 survey of massachusetts internists. *Prev Med*, 2001, v. 33, p. 381-391.
81. SONNENBERG, A.; DELCO, F.; INADOMI, J. M. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*, 2000, v. 133, p. 573-584.
82. Liebermann, D. A. et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study, Group 380. *N Engl J Méd*, 2000, v. 343, p. 162-168.
83. WINAWER, S. J. et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med*, 1993, v. 329, p. 1977-1981.
84. JASS, J. R. Hyperplastic polyps of the colorectum-Innocent or Guilty? *Dis Colon Rectum*, 2001, v. 44, p. 163-166.
85. OLSEN, H. W. et al. Review of recurrent polyps and cancer in 500 patients with initial colonoscopy for polyps. *Dis Colon Rectum*, 1988, v. 3. p. 222-227.
86. WINAWER, S. J. et al. A comparison of colonoscopy and double contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med*, 2000, v. 342, p. 1766-1772.
87. O'BRIEN, M. J. et al. The national polyp study: patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990, v. 98, p. 371-379.
88. SPINZI, G. et al. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol*, 2001, v. 96, p. 394-400.

89. HWANG, I. et al. Virtual colonoscopy: a multi-centered screening study of military beneficiaries. *Am J Gastroenterol*, 2002, v. 97, n. 9 [Suppl.], p. 369, S122.
90. MITCHELL, R. M. et al. Three dimensional (3D) computerized modeling of colonic crypts. *Am J Gastroenterol*, 2002, v. 97, n. 9 [Suppl.], p. 370, S122.
91. SAUL, C.; SILVA, V. D.; PROLLA, J. C. Utilização de Sistema Bayesiano para suporte na tomada de decisões em lesões colônicas. Projeto (em fase de montagem de protocolo), apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, UFRGS, setembro, 2003.

ANEXO I

PERFIL LINEAR

Line Profile

Hiperplásicos						
536,4711	1,107817	h01N	5361,5	327,4827	442,8661	1,087987
283,2967	0,819483	h02N	6050	706,121	859,3742	1,23273
343,5731	0,545107	h03N	3547	229,7531	254,3373	1,07524
294,83	0,714388	h04N	1765,5	163,861	188,829	1,072206
152,1342	0,924897	h05N	685,2	231,048	240,1908	0,956579
352,554	1,065076	h06N	1255,333	200,0404	223,5794	1,125354
290,912	1,081403	h07N	5331,5	248,2173	327,917	0,544484
715,5981	1,076422	h08N	3536,667	217,4558	271,004	1,073885
112,7872	0,646364	h09N	699,5	152,571	168,125	1,08719
354,0294	0,828187	h10N	3729	370,3951	453,8211	1,170033
518,4261	1,22485	h11N	948	296,9353	310,2392	1,145316
250,7705	0,816209	h12N	11250	446	446	1,065244
322,503	1,067682	h13N	10682	484,8641	688,4901	1,07911
248,393	1,137967	h14N	3355,5	540,154	596,6171	1,230544
446,5571	1,096637	h15N	2631,75	216,9142	314,167	1,104022
789,4581	1,134631	h16N	5378,5	235,5279	252,468	0,540626
298,3374	1,096565	h17N	1709,667	194,5712	246,0837	1,087713
522,5981	1,192291	h19N	1428,4	232,0302	254,4532	0,887418
270,175	1,067978	h20N	5284	312,2774	428,471	1,097532
188,3766	1,094114	h21N	3518,667	255,7332	310,9467	1,091689
262,4054	1,093442	h22N	5406,5	321,9568	339,812	1,083626
113,6907	0,363037	h23N	2441	894,3293	1133,884	1,211099
164,0076	0,859856	h24N	5230	309,0412	403,987	1,082828
310,588	0,723986	h25N	10617	534,7997	772,0121	1,1381
512,8211	1,202141	h26N	3460	452,0247	522,0631	1,20753
945,6041	1,230411	h27N	955,6	216,5046	231,4188	1,155577
313,796	1,101665	h29N	2700,75	199,0153	243,597	0,79861
444,6781	1,079729	h30N	761	147,7235	163,0842	1,006898
248,229	1,123652	h31N	2000,667	319,4773	338,628	1,177592
220,6724	1,112439	h32N	1195,25	341,2825	363,385	1,135568
269,8405	1,109376	h33N	877,75	211,2027	230,3245	1,152122
240,675	1,090288	h35N	950,6667	239,26	253,3204	1,130903
226,6048	0,897054	h36N	1535,286	159,359	197,0463	0,921693
159,98	0,927904	h37N	2255,333	320,6152	360,3647	1,119128
268,1704	0,891644	Médias	3486,308	315,5454	377,3796	1,061064
342,6727	0,986991					

Adenomas						
294,2034	1,178008	a01N	1093	180,7726	193,08	1,127049
301,1841	1,128588	a02N	1743,917	276,3261	297,6937	1,153298
449,2541	1,228753	a03N	1945,667	367,2427	400,5474	1,155309
232,7385	1,153744	a04N	656,5714	154,9241	160,8406	1,099784
234,838	1,111334	a05N	11400	448	448	1,066785
162,7223	0,780753	a06N	3318	461,4656	501,5981	1,315111
353,3414	1,201741	a07N	938,2	231,5487	249,6124	1,128744
401,6301	0,600199	a08N	3323,5	499,5092	520,3561	1,237169
257,796	0,716306	a09N	986,4545	96,18506	105,3804	0,779599
209,7194	1,163267	a10N	476,4286	143,6279	148,8551	0,939586
159,0626	0,972953	a11N	1059,75	220,0816	230,5061	1,134965
450	1,069357	a12N	11476	450	450	1,067673
192,2356	1,067159	a13N	2758,5	268,1403	296,847	1,080018
293,5365	1,073182	a14N	3590	217,6958	263,2334	1,102077
376,4394	1,069102	a15N	5313	312,7278	567,5091	1,083808
333,0994	0,814019	a16N	3381	477,7362	540,2031	1,203218
204,5196	0,63409	a17N	2675,75	213,6167	239,081	1,070389
373,558	0,714875	a18N	5301	315,5311	415,4711	1,088999
364,7641	0,540963	a19N	5346	260,5613	318,054	1,069359
326,788	1,065491	a20N	10562	511,054	908,5981	1,113086
332,3374	1,078731	a21N	5232,5	296,9397	523,162	0,569279
298,2481	0,85611	a22N	5338	256,5553	334,503	1,083958
221,4712	1,074351	a23N	2159,4	213,682	264,8712	1,084662
478,6281	1,195026	a24N	174,9	78,09763	81,5362	0,87862
186,2054	0,947585	a25N	963	278,298	313,4805	1,127341
129,5582	0,977132	a26N	401,2857	147,5587	151,998	0,960573
685,9741	1,077893	a27N	10697	457,7889	632,006	1,076234
319,4074	1,051965	a28N	5291,5	321,9447	437,2131	1,094744
242,0127	1,074042	a29N	2083,8	183,2553	243,2048	1,078553
403,9901	1,080313	a30N	3499	240,6489	340,66	1,094004
193,2683	1,096125	a31N	11476	450	450	1,067673
562,3241	1,22083	a32N	1747,667	377,3076	397,1587	1,153712
393,5061	1,083994	a33N	10618	495,0037	793,6301	1,10715
131,4564	0,562333	a34N	897,5	342,0382	356,2481	1,161735
279,974	1,181472	a35N	1417,333	343,1325	369,0314	1,231697
315,1156	1,140056	a36N	1651	608,3137	679,598	1,137272
131,632	1,10586	a37N	1308	274,1731	302,3851	1,115769
377,18	1,156246	a38N	3259	438,9523	536,6171	1,195058
222,729	1,134649	a39N	1720,75	274,1832	287,3596	0,872691
224,607	0,942358	a40N	312,6667	111,1273	114,8353	0,820024
337,304	1,070071	a41N	1767,333	226,7581	285,8767	0,912226
446	1,065244	a42N	2087,4	182,5156	229,9756	1,080636
306,7705	1,010864	Médias	3605,899	302,5005	366,2099	1,069515

Carcinomas						
452	1,069667	c02N	11550	450	450	1,069357
294,9933	1,157073	c03N	373,5	126,1686	130,0657	1,113151
141,205	0,978175	c04N	377,75	194,6023	201,815	1,123766
251,9505	0,795038	c05N	1064,3	140,1211	157,705	0,964883
745,076	1,131181	c06N	5411	314,4039	335,57	1,082927
138,6783	0,931863	c07N	2185,8	231,8055	270,7068	1,0998
157,4112	1,114548	c08N	472,3333	199,2184	213,9297	1,127859
120,0217	1,077985	c09N	2328	494,1906	566,6681	1,231134
142,0147	1,110426	c10N	534,6	140,9954	147,3628	1,106574
234,6154	1,17682	c11N	248,375	99,02581	104,1018	0,825696
251,675	1,093976	c12N	2634,5	185,836	240,0985	0,805576
257,218	1,078299	c13N	3574,667	245,9397	302,3947	1,061803
272,066	0,905529	c14N	1365	279,1882	301,7321	1,169605
215,01	1,09473	c15N	3467	213,0792	307,4414	1,099372
403,1801	1,157424	c16N	486,1667	142,3533	149,021	0,954065
462,5981	1,163797	c17N	10496	533,0347	725,834	1,106856
231,6584	1,057499	c18N	3560	306,8287	413,7747	1,077571
348,901	1,083562	c19N	1797,833	165,1567	173,5137	1,058917
306,8661	0,542467	c20N	1521	200,5321	230,9389	1,092561
167,8043	0,765286	c21N	2183	244,3302	278,6852	1,068635
450,0631	1,272693	c22N	6666	857,0399	994,8522	1,314414
559,28	1,095647	c23N	2680,25	173,6367	219,1145	0,802506
804,8721	1,112772	c24N	873,8333	149,5646	157,5445	0,901594
193,9105	1,102816	c25N	1779,5	329,3876	349,1141	1,132362
349,5134	1,080317	c26N	2140,8	208,0311	238,4508	1,075326
318,1033	1,045984	Médias	2790,848	264,9788	306,4174	1,058652

Tabela 19 – Perfil Linear 1

Casos	Área	Perímetro	Perímetro2	Dim.Fractal	Casos	Área	Perímetro	Perímetro2	Dim.Fractal
Hiperplásicos					Normais				
35	3235,075	282,536	342,6727	0,986991	34	3486,308	315,5454	377,3796	1,061064
Adenomas					Normais				
42	2830,897	266,0591	306,7705	1,010864	42	3605,899	302,5005	366,2099	1,069515
Carcinomas					Normais				
25	3373,32	271,4184	318,1033	1,045984	25	2790,848	264,9788	306,4174	1,058652

Teste Paramétrico

Área			
A	N	C	N
1303,333	1093	11552	11550
2184,5	1743,917	806,3333	373,5
3751,5	1945,667	296	377,75
1377,25	656,5714	2703	1064,3
1454,4	11400	10646	5411
1084	3318	1362,375	2185,8
1660,333	938,2	563,6	472,3333
2023,5	3323,5	437,2857	2328
3540	986,4545	507,6667	534,6
991,6667	476,4286	728	248,375
610,1429	1059,75	2625,5	2634,5
11550	11476	2661,5	3574,667
2187,8	2758,5	824	1365
2718	3590	2093,8	3467
3634	5313	1471	486,1667
1610	3381	2026,5	10496
2157	2675,75	2148,8	3560
3536,667	5301	5301,5	1797,833
5318,5	5346	5308	1521
2624,25	10562	1542,143	2183
3557,667	5232,5	2878,5	6666
1237	5338	10731	2680,25
2152	2159,4	10616	873,8333
1651,333	174,9	997,5	1779,5
643	963	3505	2140,8
356,2222	401,2857		
10681	10697	DP 3602,7	2938,715
3515	5291,5		
3552	2083,8		
5311	3499		
1498,857	11476		
3202,5	1747,667		
5317,5	10618		
182	897,5		
1434,667	1417,333		
897,6	1651		
398,25	1308		
2443	3259		
996	1720,75		
573,5	312,6667		
2730,75	1767,333		
11250	2087,4		
DP	2696,348		
	3426,542		

Tabela 20 – Perfil Linear 2

Teste t de Student para amostras em par para médias

Área					
	Adenomas		Carcinomas		Normais
Média	2830,897	3605,899	Média	3373,32	2790,848
Variância	7270293	11741193	Variância	12979446	8636049
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,482873		Correlação de Pearson	0,415594	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-1,58127		Stat t	0,813538	
P(T<=t) uni-caudal	0,06075		P(T<=t) uni-caudal	0,211954	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,1215		P(T<=t) bi-caudal	0,423907	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

Perímetro			
A	N	C	N
280,7814	180,7726	452	450
271,8708	276,3261	285,322	126,1686
395,1193	367,2427	137,1793	194,6023
224,1638	154,9241	186,7694	140,1211
226,1993	448	512,9942	314,4039
155,5803	461,4656	129,3799	231,8055
297,2072	231,5487	149,7186	199,2184
380,4454	499,5092	116,5656	494,1906
219,2165	96,18506	136,8128	140,9954
198,2687	143,6279	225,117	99,02581
153,3879	220,0816	221,2852	185,836
450	450	196,1417	245,9397
180,8738	268,1403	260,2325	279,1882
267,6563	217,6958	192,773	213,0792
308,854	312,7278	386,6699	142,3533
309,0898	477,7362	435,4284	533,0347
169,2448	213,6167	195,6659	306,8287
200,4169	315,5311	310,7158	165,1567
256,6217	260,5613	235,2643	200,5321
257,0778	511,054	151,5518	244,3302
257,5927	296,9397	417,2634	857,0399
267,2886	256,5553	486,0396	173,6367
212,518	213,682	526,6506	149,5646
460,6673	78,09763	184,2806	329,3876
180,6619	278,298	253,64	208,0311
123,4263	147,5587		
463,5605	457,7889	dp 131,2743	167,0406
219,0432	321,9447		
237,5162	183,2553		
304,8254	240,6489		
172,0013	450		
494,2953	377,3076		

293,0168	495,0037
128,1477	342,0382
257,0009	343,1325
294,2018	608,3137
126,5875	274,1731
343,6927	438,9523
214,0502	274,1832
208,5997	111,1273
267,7116	226,7581
446	182,5156
dp 96,52924	dp 129,3763

Tabela 21 – Perfil Linear 3

Teste t de Student para amostras em par para médias

Perímetro					
	Hiperplásicas	Normais		Hiperplásicas	Normais
Média	266,0591	302,5005	Média	271,4184	264,9788
Variância	9317,894	16738,22	Variância	17232,95	27902,56
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,226407		Correlação de Pearson	0,255733	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-1,65346		Stat t	0,174825	
P(T<=t) uni-caudal	0,052938		P(T<=t) uni-caudal	0,431342	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,105876		P(T<=t) bi-caudal	0,862684	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

Perímetro 2			
A	N	C	N
294,2034	193,08	452	450
301,1841	297,6937	294,9933	130,0657
449,2541	400,5474	141,205	201,815
232,7385	160,8406	251,9505	157,705
234,838	448	745,076	335,57
162,7223	501,5981	138,6783	270,7068
353,3414	249,6124	157,4112	213,9297
401,6301	520,3561	120,0217	566,6681
257,796	105,3804	142,0147	147,3628
209,7194	148,8551	234,6154	104,1018
159,0626	230,5061	251,675	240,0985
450	450	257,218	302,3947
192,2356	296,847	272,066	301,7321
293,5365	263,2334	215,01	307,4414
376,4394	567,5091	403,1801	149,021
333,0994	540,2031	462,5981	725,834
204,5196	239,081	231,6584	413,7747
373,558	415,4711	348,901	173,5137
364,7641	318,054	306,8661	230,9389
326,788	908,5981	167,8043	278,6852
332,3374	523,162	450,0631	994,8522
298,2481	334,503	559,28	219,1145
221,4712	264,8712	804,8721	157,5445
478,6281	81,5362	193,9105	349,1141
186,2054	313,4805	349,5134	238,4508
129,5582	151,998		
685,9741	632,006	dp 180,3609	202,1096
319,4074	437,2131		
242,0127	243,2048		
403,9901	340,66		

193,2683	450
562,3241	397,1587
393,5061	793,6301
131,4564	356,2481
279,974	369,0314
315,1156	679,598
131,632	302,3851
377,18	536,6171
222,729	287,3596
224,607	114,8353
337,304	285,8767
446	229,9756
dp 119,226	181,8616

Tabela 22 – Perfil Linear 4

Teste t de Student para amostras em par para médias

Perímetro 2					
	Adenomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	306,7705	366,2099	Média	318,1033	306,4174
Variância	14214,84	33073,63	Variância	32530,07	40848,28
Observações	42	42	Observações	25	25
Correlação de Pearson	0,347504		Correlação de Pearson	0,128259	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	41		gl	24	
Stat t	-2,14607		Stat t	0,230913	
P(T<=t) uni-caudal	0,018918		P(T<=t) uni-caudal	0,40967	
t crítico uni-caudal	1,682879		t crítico uni-caudal	1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,037836		P(T<=t) bi-caudal	0,81934	
t crítico bi-caudal	2,019542		t crítico bi-caudal	2,063898	

Dimensão Fractal

A	N	C	N
1,178008	1,127049	1,069667	1,069357
1,128588	1,153298	1,157073	1,113151
1,228753	1,155309	0,978175	1,123766
1,153744	1,099784	0,795038	0,964883
1,111334	1,066785	1,131181	1,082927
0,780753	1,315111	0,931863	1,0998
1,201741	1,128744	1,114548	1,127859
0,600199	1,237169	1,077985	1,231134
0,716306	0,779599	1,110426	1,106574
1,163267	0,939586	1,17682	0,825696
0,972953	1,134965	1,093976	0,805576
1,069357	1,067673	1,078299	1,061803
1,067159	1,080018	0,905529	1,169605
1,073182	1,102077	1,09473	1,099372
1,069102	1,083808	1,157424	0,954065
0,814019	1,203218	1,163797	1,106856
0,63409	1,070389	1,057499	1,077571
0,714875	1,088999	1,083562	1,058917
0,540963	1,069359	0,542467	1,092561
1,065491	1,113086	0,765286	1,068635
1,078731	0,569279	1,272693	1,314414
0,85611	1,083958	1,095647	0,802506
1,074351	1,084662	1,112772	0,901594
1,195026	0,87862	1,102816	1,132362
0,947585	1,127341	1,080317	1,075326
0,977132	0,960573		
1,077893	1,076234	dp 0,154933	0,12312
1,051965	1,094744		
1,074042	1,078553		
1,080313	1,094004		

1,096125	1,067673
1,22083	1,153712
1,083994	1,10715
0,562333	1,161735
1,181472	1,231697
1,140056	1,137272
1,10586	1,115769
1,156246	1,195058
1,134649	0,872691
0,942358	0,820024
1,070071	0,912226
1,065244	1,080636
dp 0,18755	0,133676

Tabela 23 – Perfil Linear 5
Teste t de Student para amostras em par para médias

	Dimensão Fractal			
	Adenomas	Normais	Carcinomas	Normais
Média	1,010864	1,069515	1,045984	1,058652
Variância	0,035175	0,017869	0,024004	0,015158
Observações	42	42	25	25
Correlação de Pearson	-0,07777		-0,01324	
Hipótese da diferença de média	0		0	
gl	41		24	
Stat t	-1,59287		-0,31804	
P(T<=t) uni-caudal	0,059435		0,376602	
t crítico uni-caudal	1,682879		1,710882	
P(T<=t) bi-caudal	0,118871		0,753203	
t crítico bi-caudal	2,019542		2,063898	

ANEXO II
PLOT PROFILE

Caso	Area	Perimeter	Perimeter2	Caso	Área	Perímetro	Perímetro2
h01H	4004	579,9417	618,8521	h01N			
h02H	4842	603,8319	675,7182	h02N	5270	492,2679	519,6422
h03H	5273	478,4728	503,4382	h03N	6175	644,091	741,1322
h04H				h04N	10521	439,3537	1204,742
h05H	10414	454,0184	1404,497	h05N	10480	443,1554	1268,773
h06H	5047	458,6458	514,9921	h06N	10564	439,9688	1074,8
h07H	282	78,12719	83,79601	h07N	5359	524,627	549,0942
h08H	1657	193,9445	204,802	h08N	24	18,81133	19,07
h09H	2999	502,9161	531,4381	h09N	2999	502,9161	531,4381
h10H	110	64,21973	66,484	h10N	6038	511,3846	548,4062
h11H	10514	438,9563	1187,634	h11N	10279	438,3291	1692,086
h12H	10584	443,6153	1057,392	h12N	10584	443,6153	1057,392
h13H	10463	438,7549	1319,395	h13N	10611	436,972	974,7303
h14H	592	155,967	161,694	h14N	1685	256,8737	272,9421
h15H	10557	437,6379	1102,424	h15N	10521	437,2725	1191,602
h16H	1318	169,2861	175,35	h16N	10558	443,203	1094,424
h17H	324	100,968	104,382	h17N	10469	444,5049	1282,047
h19H	5265	544,8075	636,1642	h19N	4968	624,4177	653,3361
h20H	5803	626,5191	693,9602	h20N	5717	558,2144	601,1321
h21H	4139	393,4103	416,7761	h21N			
h22H				h22N			
h23H	10397	442,9767	1449,775	h23N	10426	450,011	1403,918
h24H	5104	536,8168	581,3361	h24N	5613	753,4306	856,4062
h25H	10432	452,5546	1393,675	h25N	6358	490,9222	1013,622
h26H	10498	448,8221	1235,634	h26N	10606	439,5705	988,9723
h27H	3816	542,4134	566,2661	h27N	7111	576,9887	631,1962
h31H	10392	443,4383	1447,566	h31N	10351	458,8513	1530,98
h32H	4717	599,7327	657,8202	h32N	5620	714,2745	757,7181
h33H	2689	291,4367	328,1521	h33N	10414	449,6863	1396,395

h34H	4866	393,097	451,7441	h34N	6823	479,7272	540,1262
h35H	2143	436,0292	453,6041	h35N	5701	510,6069	535,9222
h36H	6617	647,3726	678,3682	h36N	4448	475,7077	500,5721
h37H	5303	583,4697	617,4381	h37N	7279	460,474	519,1962

Adenomas							
a01A	5838	372,8635	438,4701	a01N	4042	521,2134	577,4761
a02A	10552	437,753	1153,5	a02N	10522	441,6403	1205,57
a03A	10407	450,9668	1427,363	a03N	10523	438,74	1203,016
a04A	6082	500,1015	522,0242	a04N	5343	523,6418	567,3361
a05A	5722	670,4885	744,8902	a05N	7165	487,9919	518,9542
a06A	5429	402,1263	465,6802	a06N	4469	572,6398	601,3362
a07A	5238	590,8662	627,3362	a07N	5243	623,6066	658,8521
a08A	10490	444,7005	1275,708	a08N	5618	397,196	461,1961
a09A	10394	441,4525	1477,26	a09N	10390	445,0498	1473,918
a10A	5084	522,0241	569,3362	a10N	6457	614,5959	645,6802
a11A	10474	437,6594	1272,359	a11N	10458	438,6253	1304,39
a12A	10552	437,753	1153,5	a12N	10458	439,2726	1165,258
a13A	10421	443,264	1400,395	a13N	10374	443,713	1479,981
a14A	10496	449,0764	1230,047	a14N	10326	443,0917	1568,081
a15A	10443	463,2518	1325,148	a15N	10398	449,422	1412,702
a16A	5035	595,1342	631,4762	a16N	6172	534,9169	596,0242
a17A	2392	286,5697	312,0501	a17N	6340	488,3579	553,5782
a18A	437	89,89566	93,21001	a18N	6128	549,6204	647,7502
a19A	69	45,11393	48,382	a19N			
a20A	4424	565,1694	653,9602	a20N	5408	554,9385	587,5781
a21A	6601	568,9984	645,5782	a21N	5215	580,2638	628,6482
a22A	10533	438,2674	1157,188	a22N	10426	438,2806	1406,606
a23A	4249	552,0674	619,8202	a23N	5159	603,7491	680,0242
a24A	10441	438,4051	1357,154	a24N	10415	438,7619	1413,535
a25A	10377	451,7411	1484,808	a25N	10505	441,2201	1199,182
a26A	7889	477,0322	500,0242	a26N	7525	492,2151	515,7821
a27A	10577	438,1442	1113,78	a27N	10482	453,8429	1288,397
a28A	748	141,7871	147,108	a28N	5964	546,5909	610,3041
a30A	2761	469,4622	507,6802	a30N	6449	583,3286	651,0941
a31A				a31N	5225	453,2928	519,0941
a32A	6084	507,1494	527,8841	a32N	4188	533,6673	558,9541
a33A	6210	530,2169	585,4382	a33N	5881	515,9404	579,9222

a35A	10547	440,5568	1117,252	a35N	3587	528,1031	559,5401
a36A	10407	438,1951	1428,089	a36N	10467	440,6754	1314,225
a37A	10264	475,9677	1688,737	a37N	10404	448,8879	1413,702
a38A	2563	483,7914	505,6421	a38N	6699	421,3955	439,7822
a39A	10451	446,2345	1338,085	a39N	10521	439,8633	1181,704
a40A	10549	444,8977	1080,934	a40N	145	58,3941	60,38201
a41A	10303	439,7475	1654,086	a41N	3181	401,5998	425,2601
a42A				a42N	10273	446,9709	1670,979

Carcinomas							
c02C				c02N	10534	444,7333	1148,424
c03C	5418	619,982	673,1322	c03N	5573	491,6155	550,4062
c04C	5457	519,4468	571,0942	c04N	5067	554,2462	613,7181
c05C	10460	437,7754	1334,567	c05N	10316	456,7097	1621,086
c06C	10477	452,1919	1276,046	c06N	10506	440,0275	1230,257
c07C	4972	545,2024	600,6482	c07N	5435	568,5606	623,2342
c08C	7385	462,0394	525,5782	c08N	4855	582,8602	633,8202
c09C	10447	447,1932	1338,842	c09N	10338	448,9846	1567,018
c10C	4990	505,8621	529,2982	c10N	6722	506,8728	574,2281
c11C	4677	512,3731	614,4062	c11N	4999	507,3792	531,7821
c12C	10459	447,4692	1297,805	c12N	10506	446,2399	1165,004
c13C	10508	443,4652	1193,666	c13N	10499	441,3022	1202,768
c14C	3289	594,2128	635,2342	c14N	5275	484,1906	534,7502
c15C	6878	534,7155	566,9922	c15N	3828	557,5365	608,8522
c16C	5991	611,7887	679,8201	c16N	6632	572,8071	629,0942
c17C	5138	425,9319	501,0561	c17N	4280	451,9544	501,6802
c18C	10491	446,8007	1240,805	c18N	10275	462,2625	1678,289
c19C	10569	441,5783	1095,532	c19N	10488	440,7848	1253,187
c20C	6182	659,387	729,3362	c20N	4393	611,2013	643,8202
c21C	5190	610,434	648,9922	c21N	6698	568,7307	596,1262
c23C	10514	456,9876	1171,112	c23N	10626	440,8403	911,4442
c24C	6154	555,31	602,6482	c24N	3524	323,428	337,4261
c25C	5170	626,3626	665,3362	c25N	6883	479,5717	508,6102
c26C	5817	637,0416	706,0622	c26N	4842	617,2688	694,8902

Médias					
Hiperplásicos					
Hiperplásicos			Normais		
Área	Perimeter	Perimeter2	Área	Perimetro	Perímetro2
4004	579,9417	618,8521	5270	492,2679	519,6422
4842	603,8319	675,7182	6175	644,091	741,1322
5273	478,4728	503,4382	10521	439,3537	1204,742
10414	454,0184	1404,497	10480	443,1554	1268,773
5047	458,6458	514,9921	10564	439,9688	1074,8
282	78,12719	83,79601	5359	524,627	549,0942
1657	193,9445	204,802	24	18,81133	19,07
2999	502,9161	531,4381	2999	502,9161	531,4381
110	64,21973	66,484	6038	511,3846	548,4062
10514	438,9563	1187,634	10279	438,3291	1692,086
10584	443,6153	1057,392	10584	443,6153	1057,392
10463	438,7549	1319,395	10611	436,972	974,7303
592	155,967	161,694	1685	256,8737	272,9421
10557	437,6379	1102,424	10521	437,2725	1191,602
1318	169,2861	175,35	10558	443,203	1094,424
324	100,968	104,382	10469	444,5049	1282,047
5265	544,8075	636,1642	4968	624,4177	653,3361
5803	626,5191	693,9602	5717	558,2144	601,1321
4139	393,4103	416,7761	10426	450,011	1403,918
10397	442,9767	1449,775	5613	753,4306	856,4062
5104	536,8168	581,3361	6358	490,9222	1013,622
10432	452,5546	1393,675	10606	439,5705	988,9723
10498	448,8221	1235,634	7111	576,9887	631,1962
3816	542,4134	566,2661	10351	458,8513	1530,98
10392	443,4383	1447,566	5620	714,2745	757,7181
4717	599,7327	657,8202	10414	449,6863	1396,395
2689	291,4367	328,1521	6823	479,7272	540,1262
4866	393,097	451,7441	5701	510,6069	535,9222
2143	436,0292	453,6041	4448	475,7077	500,5721

6617	647,3726	678,3682	7279	460,474	519,1962
4004	583,4697	618,8521			
Médias					
5528,6	413,291	690,1043	7452,4	478,6743	865,0605
DP					
3702,549	165,4153	444,4006	3056,779	128,4328	398,34

Adenomas					
	Adenomas			Normais	
5838	372,8635	438,4701	4042	521,2134	577,4761
10552	437,753	1153,5	10522	441,6403	1205,57
10407	450,9668	1427,363	10523	438,74	1203,016
6082	500,1015	522,0242	5343	523,6418	567,3361
5722	670,4885	744,8902	7165	487,9919	518,9542
5429	402,1263	465,6802	4469	572,6398	601,3362
5238	590,8662	627,3362	5243	623,6066	658,8521
10490	444,7005	1275,708	5618	397,196	461,1961
10394	441,4525	1477,26	10390	445,0498	1473,918
5084	522,0241	569,3362	6457	614,5959	645,6802
10474	437,6594	1272,359	10458	438,6253	1304,39
10552	437,753	1153,5	10458	439,2726	1165,258
10421	443,264	1400,395	10374	443,713	1479,981
10496	449,0764	1230,047	10326	443,0917	1568,081
10443	463,2518	1325,148	10398	449,422	1412,702
5035	595,1342	631,4762	6172	534,9169	596,0242
2392	286,5697	312,0501	6340	488,3579	553,5782
437	89,89566	93,21001	6128	549,6204	647,7502
69	45,11393	48,382	5408	554,9385	587,5781
4424	565,1694	653,9602	5215	580,2638	628,6482
6601	568,9984	645,5782	10426	438,2806	1406,606
10533	438,2674	1157,188	5159	603,7491	680,0242
4249	552,0674	619,8202	10415	438,7619	1413,535
10441	438,4051	1357,154	10505	441,2201	1199,182
10377	451,7411	1484,808	7525	492,2151	515,7821
7889	477,0322	500,0242	10482	453,8429	1288,397
10577	438,1442	1113,78	5964	546,5909	610,3041
748	141,7871	147,108	6449	583,3286	651,0941
2761	469,4622	507,6802	5225	453,2928	519,0941
6084	507,1494	527,8841	4188	533,6673	558,9541
6210	530,2169	585,4382	5881	515,9404	579,9222

10547	440,5568	1117,252	3587	528,1031	559,5401
10407	438,1951	1428,089	10467	440,6754	1314,225
10264	475,9677	1688,737	10404	448,8879	1413,702
2563	483,7914	505,6421	6699	421,3955	439,7822
10451	446,2345	1338,085	10521	439,8633	1181,704
10549	444,8977	1080,934	145	58,3941	60,38201
10303	439,7475	1654,086	3181	401,5998	425,2601
			10273	446,9709	1670,979
Médias					
7408,763	442,8656	902,1417	7322,947	479,6933	859,8636
DP					
3461,974	124,2137	464,6286	2788,871	92,86134	403,4038

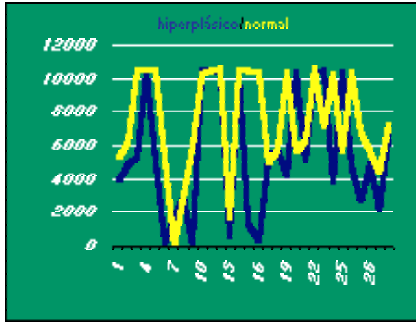
Carcinomas					
5418	619,982	673,1322	10534	444,7333	1148,424
5457	519,4468	571,0942	5573	491,6155	550,4062
10460	437,7754	1334,567	5067	554,2462	613,7181
10477	452,1919	1276,046	10316	456,7097	1621,086
4972	545,2024	600,6482	10506	440,0275	1230,257
7385	462,0394	525,5782	5435	568,5606	623,2342
10447	447,1932	1338,842	4855	582,8602	633,8202
4990	505,8621	529,2982	10338	448,9846	1567,018
4677	512,3731	614,4062	6722	506,8728	574,2281
10459	447,4692	1297,805	4999	507,3792	531,7821
10508	443,4652	1193,666	10506	446,2399	1165,004
3289	594,2128	635,2342	10499	441,3022	1202,768
6878	534,7155	566,9922	5275	484,1906	534,7502
5991	611,7887	679,8201	3828	557,5365	608,8522
5138	425,9319	501,0561	6632	572,8071	629,0942
10491	446,8007	1240,805	4280	451,9544	501,6802
10569	441,5783	1095,532	10275	462,2625	1678,289
6182	659,387	729,3362	10488	440,7848	1253,187
5190	610,434	648,9922	4393	611,2013	643,8202
10514	456,9876	1171,112	6698	568,7307	596,1262
6154	555,31	602,6482	10626	440,8403	911,4442
5170	626,3626	665,3362	3524	323,428	337,4261
5817	637,0416	706,0622	6883	479,5717	508,6102
			4842	617,2688	694,8902
Médias					
7244,913	521,4588	834,6961	7315,304	490,5582	855,0011
DP					
2543,879	78,1376	313,8775	2710,809	66,87119	407,4752

Tabela 24 – Plot Profile 1
Resumo de Médias e Desvio Padrão

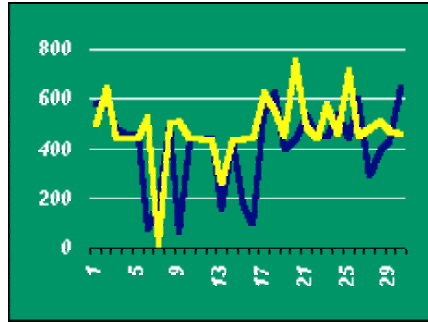
	Área	Perímetro	Perímetro 2		Área	Perímetro	Perímetro 2
Hiperplásicos							
	Hiperplásicos (31 Casos)				Normais (30 Casos)		
Médias	6981,89	500,9275	794,5548	Médias	6886,69	467,5987	796,8619
Dp	2621,787	125,7291	439,3396	Dp	2770,949	118,3059	392,3106
Adenomas							
	Adenomas (38 Casos)				Normais (39 Casos)		
Médias	7006,019	486,3222	813,4501	Médias	6873,15	459,593	816,7138
Dp	2722,975	135,647	322,0841	Dp	2779,537	127,6251	400,7811
Carcinomas							
	Carcinomas (23 Casos)				Normais (24 Casos)		
Médias	4991,209	355,0377	603,4378	Médias	5174,206	315,732	596,822
DP	2255,802	232,0668	236,1413	DP	2269,424	198,9389	215,6058

Hiperplásicos X Normais					
Área		Perímetro		Perímetro 2	
H	N	H	N	H	N
4004	5270	579,9417	492,2679	618,8521	519,6422
4842	6175	603,8319	644,091	675,7182	741,1322
5273	10521	478,4728	439,3537	503,4382	1204,742
10414	10480	454,0184	443,1554	1404,497	1268,773
5047	10564	458,6458	439,9688	514,9921	1074,8
282	5359	78,12719	524,627	83,79601	549,0942
1657	24	193,9445	18,81133	204,802	19,07
2999	2999	502,9161	502,9161	531,4381	531,4381
110	6038	64,21973	511,3846	66,484	548,4062
10514	10279	438,9563	438,3291	1187,634	1692,086
10584	10584	443,6153	443,6153	1057,392	1057,392
10463	10611	438,7549	436,972	1319,395	974,7303
592	1685	155,967	256,8737	161,694	272,9421
10557	10521	437,6379	437,2725	1102,424	1191,602
1318	10558	169,2861	443,203	175,35	1094,424
324	10469	100,968	444,5049	104,382	1282,047
5265	4968	544,8075	624,4177	636,1642	653,3361
5803	5717	626,5191	558,2144	693,9602	601,1321
4139	10426	393,4103	450,011	416,7761	1403,918
10397	5613	442,9767	753,4306	1449,775	856,4062
5104	6358	536,8168	490,9222	581,3361	1013,622
10432	10606	452,5546	439,5705	1393,675	988,9723
10498	7111	448,8221	576,9887	1235,634	631,1962
3816	10351	542,4134	458,8513	566,2661	1530,98
10392	5620	443,4383	714,2745	1447,566	757,7181
4717	10414	599,7327	449,6863	657,8202	1396,395
2689	6823	291,4367	479,7272	328,1521	540,1262
4866	5701	393,097	510,6069	451,7441	535,9222
2143	4448	436,0292	475,7077	453,6041	500,5721

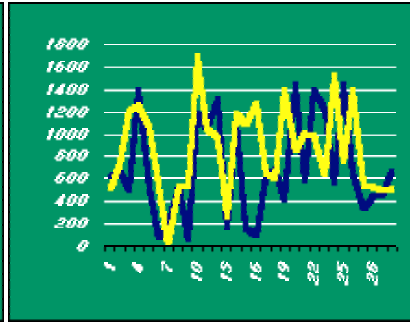
6617	7279	647,3726	460,474	678,3682	519,1962
5303		583,4697		617,4381	



Hiperplásicas x N



Adenomas x N



Carcinomas x N

Tabela 25 – Plot Profile 2

Teste t de Student, para amostras em par, para médias

Área	Hiperplásicos X Normais				Perímetro2			
	Hiperplásicas	Normais	Hiperplásicas	Normais	Hiperplásicas	Normais		
Média	5528,6	7452,4	Média	413,291	478,6743	Média	690,1043	865,0605
Variância	13708866	9343895	Variância	27362,22	16494,99	Variância	197491,8	158674,8
Observações	30	30	Observações	30	30	Observações	30	30
Correlação de Pearson	0,408244		Correlação de Pearson	0,355198		Correlação de Pearson	0,313409	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	29		gl	29		gl	29	
Stat t	-2,83527		Stat t	-2,11152		Stat t	-1,93519	
P(T<=t) uni-caudal	0,004129		P(T<=t) uni-caudal	0,021732		P(T<=t) uni-caudal	0,031386	
t crítico uni-caudal	1,699127		t crítico uni-caudal	1,699127		t crítico uni-caudal	1,699127	
P(T<=t) bi-caudal	0,008258		P(T<=t) bi-caudal	0,043464		P(T<=t) bi-caudal	0,062772	
t crítico bi-caudal	2,045231		t crítico bi-caudal	2,045231		t crítico bi-caudal	2,045231	

Adenomas X Normais					
Área		Perímetro		Perímetro 2	
H	N	H	N	H	N
5838	4042	372,8635	521,2134	438,4701	577,4761
10552	10522	437,753	441,6403	1153,5	1205,57
10407	10523	450,9668	438,74	1427,363	1203,016
6082	5343	500,1015	523,6418	522,0242	567,3361
5722	7165	670,4885	487,9919	744,8902	518,9542
5429	4469	402,1263	572,6398	465,6802	601,3362
5238	5243	590,8662	623,6066	627,3362	658,8521
10490	5618	444,7005	397,196	1275,708	461,1961
10394	10390	441,4525	445,0498	1477,26	1473,918
5084	6457	522,0241	614,5959	569,3362	645,6802
10474	10458	437,6594	438,6253	1272,359	1304,39
10552	10458	437,753	439,2726	1153,5	1165,258
10421	10374	443,264	443,713	1400,395	1479,981
10496	10326	449,0764	443,0917	1230,047	1568,081
10443	10398	463,2518	449,422	1325,148	1412,702
5035	6172	595,1342	534,9169	631,4762	596,0242
2392	6340	286,5697	488,3579	312,0501	553,5782
437	6128	89,89566	549,6204	93,21001	647,7502
69	5408	45,11393	554,9385	48,382	587,5781
4424	5215	565,1694	580,2638	653,9602	628,6482
6601	10426	568,9984	438,2806	645,5782	1406,606
10533	5159	438,2674	603,7491	1157,188	680,0242
4249	10415	552,0674	438,7619	619,8202	1413,535
10441	10505	438,4051	441,2201	1357,154	1199,182
10377	7525	451,7411	492,2151	1484,808	515,7821
7889	10482	477,0322	453,8429	500,0242	1288,397
10577	5964	438,1442	546,5909	1113,78	610,3041
748	6449	141,7871	583,3286	147,108	651,0941
2761	5225	469,4622	453,2928	507,6802	519,0941
6084	4188	507,1494	533,6673	527,8841	558,9541

6210	5881	530,2169	515,9404	585,4382	579,9222
10547	3587	440,5568	528,1031	1117,252	559,5401
10407	10467	438,1951	440,6754	1428,089	1314,225
10264	10404	475,9677	448,8879	1688,737	1413,702
2563	6699	483,7914	421,3955	505,6421	439,7822
10451	10521	446,2345	439,8633	1338,085	1181,704
10549	145	444,8977	58,3941	1080,934	60,38201
10303	3181	439,7475	401,5998	1654,086	425,2601

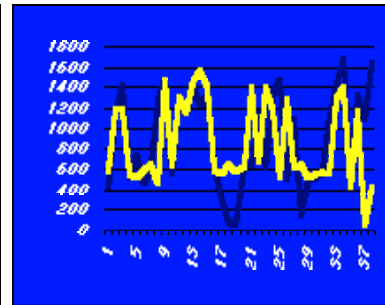
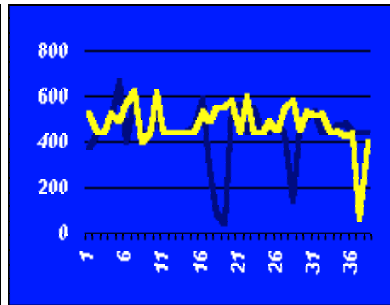
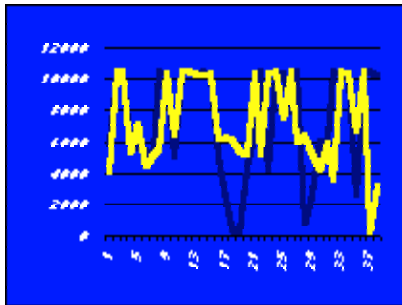


Tabela 26 – Plot Profile 3
Teste t de Student para amostras em par para médias

	Área		Perímetro		Perímetro 2			
	Adenomas	Normais	Adenomas	Normais	Adenomas	Normais		
Média	7408,763	7322,947	Média	442,8656	479,6933	Média	902,1417	859,8636
Variância	11985262	7988009	Variância	15429,05	8856,288	Variância	215879,7	167132,9
Observações	38	38	Observações	38	38	Observações	38	38
Correlação de Pearson	0,33692		Correlação de Pearson	-0,10815		Correlação de Pearson	0,435851	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	37		gl	37		gl	37	
Stat t	0,144621		Stat t	-1,3864		Stat t	0,558912	
P(T<=t) uni-caudal	0,442898		P(T<=t) uni-caudal	0,086962		P(T<=t) uni-caudal	0,289794	
t crítico uni-caudal	1,687094		t crítico uni-caudal	1,687094		t crítico uni-caudal	1,687094	
P(T<=t) bi-caudal	0,885795		P(T<=t) bi-caudal	0,173923		P(T<=t) bi-caudal	0,579589	
t crítico bi-caudal	2,02619		t crítico bi-caudal	2,02619		t crítico bi-caudal	2,02619	

Carcinomas X Normais					
Área		Perímetro		Perímetro2	
C	N	C	N	C	N
5418	10534	619,982	444,7333	673,1322	1148,424
5457	5573	519,4468	491,6155	571,0942	550,4062
10460	5067	437,7754	554,2462	1334,567	613,7181
10477	10316	452,1919	456,7097	1276,046	1621,086
4972	10506	545,2024	440,0275	600,6482	1230,257
7385	5435	462,0394	568,5606	525,5782	623,2342
10447	4855	447,1932	582,8602	1338,842	633,8202
4990	10338	505,8621	448,9846	529,2982	1567,018
4677	6722	512,3731	506,8728	614,4062	574,2281
10459	4999	447,4692	507,3792	1297,805	531,7821
10508	10506	443,4652	446,2399	1193,666	1165,004
3289	10499	594,2128	441,3022	635,2342	1202,768
6878	5275	534,7155	484,1906	566,9922	534,7502
5991	3828	611,7887	557,5365	679,8201	608,8522
5138	6632	425,9319	572,8071	501,0561	629,0942
10491	4280	446,8007	451,9544	1240,805	501,6802
10569	10275	441,5783	462,2625	1095,532	1678,289
6182	10488	659,387	440,7848	729,3362	1253,187
5190	4393	610,434	611,2013	648,9922	643,8202
10514	6698	456,9876	568,7307	1171,112	596,1262
6154	10626	555,31	440,8403	602,6482	911,4442
5170	3524	626,3626	323,428	665,3362	337,4261
5817	6883	637,0416	479,5717	706,0622	508,6102

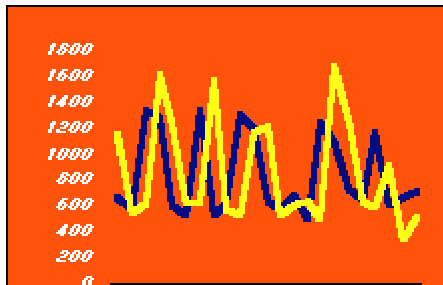
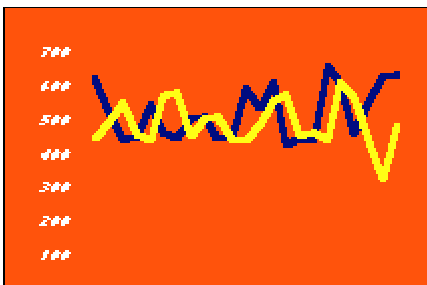
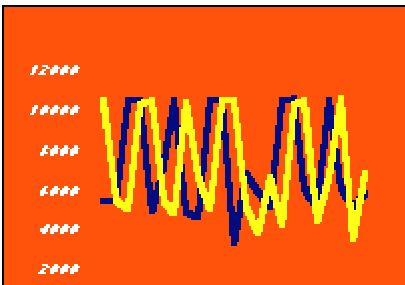


Tabela 27 – Plot Profile 4
Teste t de Student para amostras em par para médias

	Carcinomas	Normais		Carcinomas	Normais		Carcinomas	Normais
Média	7244,913	7315,304	Média	521,4588	490,5582	Média	834,6961	855,0011
Variância	6471318	7348486	Variância	6105,484	4471,756	Variância	98519,09	166036
Observações	23	23	Observações	23	23	Observações	23	23
Correlação de Pearson	-0,12244		Correlação de Pearson	-0,34334		Correlação de Pearson	0,056544	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	22		gl	22		gl	22	
Stat t	-0,08572		Stat t	1,245138		Stat t	-0,19472	
P(T<=t) uni-caudal	0,466231		P(T<=t) uni-caudal	0,11309		P(T<=t) uni-caudal	0,423698	
t crítico uni-caudal	1,717144		t crítico uni-caudal	1,717144		t crítico uni-caudal	1,717144	
P(T<=t) bi-caudal	0,932462		P(T<=t) bi-caudal	0,226181		P(T<=t) bi-caudal	0,847396	
t crítico bi-caudal	2,073875		t crítico bi-caudal	2,073875		t crítico bi-caudal	2,073875	

ANEXO III
SURFACE PLOT

Caso	Área	Perímetro	Perímetro 2	Dim.Fractal	Caso	Área	Perímetro	Perímetro 2	Dim.Fractal
Hiperplásicos									
h01H	448,960199	91,86806	99,22399	0,691922	h01N	429,8293	84,6531	91,83866	0,73516
h02H	833,9607843	134,2953	146,1546	0,835539	h02N	942,5111	124,8654	135,277	0,779571
h03H	1028,493976	149,3364	162,2271	0,816801	h03N	741,8034	128,957	142,5753	0,816975
h04H	1026,318681	158,657	171,4998	0,949464	h04N	1285,426	186,0949	201,9281	0,924834
h05H	572,8089172	122,633	129,4056	0,713696	h05N	806,7008	92,5961	107,3103	0,657562
h06H	518,9034091	109,5475	118,205	0,685577	h06N	1342,49	122,1513	144,6792	0,701105
h07H	1318,290323	171,3105	187,8029	0,778617	h07N	220800	1900	1900	1,015109
h08H	488,6646707	97,01645	103,3422	0,769339	h08N	838,2267	82,71832	95,77405	0,565545
h09H	314,9141791	74,16102	79,7274	0,640162	h09N	838,2267	82,71832	95,77405	0,565545
h10H	427,3297872	86,93646	94,2997	0,761831	h10N	983,0995	92,18047	108,7436	0,552104
h11H	283,75	54,43445	58,58581	0,622526	h11N	220800	1900	1900	1,015109
h12H	211,4333333	50,1632	53,45641	0,583985	h12N	673,9112	64,53463	77,64179	0,609754
h13H	240,8085106	40,75073	42,75069	0,451133	h13N	752,1721	65,2424	78,41947	0,583799
h14H	271,6796117	63,65434	68,78225	0,649958	h14N	220800	1900	1900	1,015109
h15H	189,2342857	49,57837	53,3473	0,660084	h15N	220800	1900	1900	1,015109
h16H	451,5376344	91,749	99,75008	0,783605	h16N	819,2419	76,95186	91,7374	0,598672
h17H	318,0597015	69,3235	74,04204	0,691786	h17N	220800	1900	1900	1,015109
h18H	500,5099338	94,31862	101,8928	0,80233	h18N	220800	1900	1900	1,015109
h19H	132,8072917	43,58493	46,53636	0,536117	h19N	220800	1900	1900	1,015109
h20H	732,6226415	127,8616	139,9259	0,873934	h20N	220800	1900	1900	1,015109
h21H	232,0340136	58,28253	62,80908	0,548182	h21N	590,5641	55,15115	66,96793	0,561936
h22H	238,8686869	58,23988	63,08069	0,65597	h22N	749,0995	51,11104	63,78323	0,527705
h23H	271,4201389	71,41785	78,21629	0,74754	h23N	220800	1900	1900	1,015109
h24H	407,7368421	73,43588	79,45123	0,71501	h24N	1844,288	125,7232	153,1103	0,551743
h25H	176,5942857	50,04417	53,73726	0,630703	h25N	520,3362	63,52835	72,03362	0,59131
h26H	250,3067227	65,2484	69,86106	0,635336	h26N	220800	1900	1900	1,015109
h27H	425,03125	76,26611	82,49831	0,725556	h27N	220800	1900	1900	1,015109

h28H	1229,190476	154,8384	167,9667	0,530275	h28N	220800	1900	1900	1,015109
h29H	326,9298246	60,19839	63,82889	0,700102	h29N	743,6129	56,08222	69,09309	0,558011
h30H	721,4563107	139,4611	152,9995	0,902076	h30N	220800	1900	1900	1,015109
h31H	293,068323	67,53941	72,52027	0,734193	h31N	806,0906	82,123	92,4807	0,574528
h32H	863,0875	132,2959	144,7936	0,785125	h32N	1123,77	149,0991	161,7267	0,891496
h33H	455,02	90,11795	97,40401	0,679341	h33N	220800	1900	1900	1,015109
h34H	338	71,56368	77,53208	0,674186	h34N	220800	1900	1900	1,015109
h35H	290,2588832	70,17263	75,86402	0,676712	h35N	877,615	63,10351	78,38835	0,578232
h36H	255,1410256	69,28601	74,73378	0,672252	h36N	220800	1900	1900	1,015109
h37H	169,952381	48,22614	52,10809	0,558692	h37N	420,401	50,72963	60,00371	0,492885
Médias	466,3563388	87,50851	94,6044	0,69918		95971,07	872,9815	880,7915	0,801627
DP	303,3901089	36,42041	39,91673	0,106816	DP	110462,9	909,2218	902,3595	0,209692

Adenomas

a01A	220800	1900	1900	1,015109	a01N	220800	1900	1900	1,015109
a02A	220800	1900	1900	1,015109	a02N	220800	1900	1900	1,015109
a03A	874,1545894	75,11422	85,6007	0,58603	a03N	729,0471	75,09795	88,40879	0,549167
a04A	220800	1900	1900	1,015109	a04N	220800	1900	1900	1,015109
a05A	670,017316	59,18915	72,3177	0,568219	a05N	787,7405	56,83105	72,94978	0,539416
a06A	950,5458716	89,22892	107,1588	0,663935	a06N	220800	1900	1900	1,015109
a07A	220800	1900	1900	1,015109	a07N	712,5575	77,41917	90,8079	0,5625
a08A	575,3664122	50,34898	62,49837	0,491258	a08N	220800	1900	1900	1,015109
a09A	1003,553333	65,84533	82,14883	0,638428	a09N	220800	1900	1900	1,015109
a10A	220800	1900	1900	1,015109	a10N	220800	1900	1900	1,015109
a11A	751,2209738	77,6878	90,78278	0,650223	a11N	1032,307	94,42324	111,184	0,655358
a12A	643,0848214	48,6925	61,39074	0,491139	a12N	220800	1900	1900	1,015109
a13A	220800	1900	1900	1,015109	a13N	564,147	63,73942	73,86884	0,508852
a14A	220800	1900	1900	1,015109	a14N	924,0404	95,87103	112,7142	0,663863
a15A	795,156	67,93546	80,85544	0,540262	a15N	716,6105	77,62612	90,1226	0,574512
a16A	647,0477707	73,96657	86,29296	0,598302	a16N	487,8851	62,15324	72,0902	0,584503
a17A	726,101083	84,83798	99,10818	0,622328	a17N	623,4862	65,37322	77,50529	0,573922
a18A	110204	921,8571	1273,177	1,067861	a18N	16917,77	202,2315	251,5817	0,666604
a19A	678,5909091	78,3782	92,20806	0,585714	a19N	220800	1900	1900	1,015109
a20A	220800	1900	1900	1,015109	a20N	732,0886	69,46393	83,26291	0,544253
a21A	220800	1900	1900	1,015109	a21N	220800	1900	1900	1,015109
a22A	220800	1900	1900	1,015109	a22N	659,9925	71,3339	84,92072	0,590872
a23A	527,5510753	68,93778	78,98565	0,591895	a23N	662,122	62,48875	74,15763	0,598988
a24A	220800	1900	1900	1,015109	a24N	1122,785	77,30698	99,81924	0,622748
a25A	220800	1900	1900	1,015109	a25N	828,0131	85,78172	99,57872	0,600898
a26A	959,1111111	86,50716	98,89929	0,538489	a26N	963,2336	92,04137	108,5482	0,58623
a27A	220800	1900	1900	1,015109	a27N	220800	1900	1900	1,015109
a28A	1155,422764	66,32932	86,54683	0,601926	a28N	905,515	70,39896	82,13013	0,622146
a29A	220800	1900	1900	1,015109	a29N	220800	1900	1900	1,015109
a30A	750,5444444	79,03047	92,94606	0,663235	a30N	220800	1900	1900	1,015109
a31A	220800	1900	1900	1,015109	a31N	1001,366	102,5333	121,6946	0,705577
a32A	220800	1900	1900	1,015109	a32N	945,1826	89,56155	106,4996	0,6733

a33A	504,2994186	51,20538	61,44119	0,495786	a33N	499,1114	70,23839	81,41052	0,573205
a34A	220800	1900	1900	1,015109	a34N	220800	1900	1900	1,015109
a35A	220800	1900	1900	1,015109	a35N	457,874	54,81253	65,17521	0,570333
a36A	887,251497	51,6876	66,79417	0,440576	a36N	670,4756	53,51826	66,58718	0,554568
a37A	220800	1900	1900	1,015109	a37N	545,7914	55,8447	68,08753	0,519108
a38A	220800	1900	1900	1,015109	a38N	657,541	77,57614	90,56503	0,588809
a39A	1060,230769	70,321	90,35236	0,532371	a39N	504,7333	62,32376	74,97484	0,586657
a40A	743,3985507	77,36846	93,7854	0,606919	a40N	726	59,8988	70,53703	0,522063
a41A	836,2880435	70,23719	85,72211	0,625364	a41N	220800	1900	1900	1,015109
a42A	693	82,36348	96,09995	0,662303	a42N	542,3574	53,04556	66,14856	0,541175
Médias	108157,9985	961,835	977,2646	0,799161		79712,38	728,0699	737,746	0,740625
DP	109976,5803	914,6656	908,7916	0,225767		106464,2	884,3881	877,2538	0,210935

CARCINOMAS									
c02C	220800	1900	1900	1,015109	c02N	1145,778	102,832	119,5972	0,656627
c03C	2151,714286	148,6108	178,7173	0,757237	c03N	220800	1900	1900	1,015109
c04C	220800	1900	1900	1,015109	c04N	220800	1900	1900	1,015109
c05C	220800	1900	1900	1,015109	c05N	7724,179	251,7569	325,2847	0,816234
c06C	891,7623318	89,18606	106,0748	0,640346	c06N	220800	1900	1900	1,015109
c07C	220800	1900	1900	1,015109	c07N	709,0042	68,32412	81,53308	0,561462
c08C	1202,007576	78,46844	96,04733	0,664375	c08N	220800	1900	1900	1,015109
c09C	1805,982609	130,1111	159,607	0,684608	c09N	1122,557	78,48978	95,73967	0,642237
c10C	220800	1900	1900	1,015109	c10N	220800	1900	1900	1,015109
c11C	1009,724138	92,11375	105,1249	0,612015	c11N	1354,7	84,69337	104,8988	0,660008
c12C	1069,868966	68,90823	85,86161	0,448221	c12N	964,0483	59,96623	75,58941	0,522416
c13C	2123,25	133,3362	172,7157	0,728538	c13N	220800	1900	1900	1,015109
c14C	518,4588859	68,48783	79,84814	0,562487	c14N	220800	1900	1900	1,015109
c15C	220800	1900	1900	1,015109	c15N	911,7529	69,36711	85,23619	0,636436
c16C	466,9665653	53,44506	63,8287	0,580019	c16N	220800	1900	1900	1,015109
c17C	220800	1900	1900	1,015109	c17N	884,4741	68,14359	84,55259	0,532168
c18C	220800	1900	1900	1,015109	c18N	535,1635	64,94498	75,10984	0,564397
c19C	792,3333333	71,89553	83,09981	0,528902	c19N	220800	1900	1900	1,015109
c20C	650,4908425	74,20471	86,97801	0,594203	c20N	634,4882	76,66378	87,56947	0,647746
c21C	534,6016043	70,19337	82,00805	0,615389	c21N	566,7704	63,65336	75,65598	0,616243
c22C	220800	1900	1900	1,015109	c22N	817,4857	65,63015	84,61917	0,546586
c23C	1445,805556	127,0636	149,3279	0,702415	c23N	1360,542	118,3244	140,0509	0,686458
c24C	792,8676471	67,72422	86,96317	0,594645	c24N	871,4462	69,38419	81,40318	0,592792
c25C	762,0766284	82,27377	96,99284	0,657202	c25N	1415,551	65,44595	93,42752	0,51678
c26C	649,6755853	65,69755	77,79203	0,520335	c26N	606,7385	75,78507	88,35267	0,690893
Médias	80162,70346	740,8688	752,4395	0,761077	Médias	80352,99	739,3362	751,9448	0,761019
DP	107653,8886	887,5749	878,8957	0,204819	DP	107516	889,2144	880,1161	0,204208

SURFACE PLOT CORRIGIDA FINAL

H

448,9602	91,86806361	99,22399	0,691922	h01N	429,8293	84,6531	91,83866	0,73516
833,9608	134,2953131	146,1546	0,835539	h02N	942,5111	124,8654	135,277	0,779571
1028,494	149,3363539	162,2271	0,816801	h03N	741,8034	128,957	142,5753	0,816975
1026,319	158,657044	171,4998	0,949464	h04N	1285,426	186,0949	201,9281	0,924834
572,8089	122,6329977	129,4056	0,713696	h05N	806,7008	92,5961	107,3103	0,657562
518,9034	109,5474616	118,205	0,685577	h06N	1342,49	122,1513	144,6792	0,701105
488,6647	97,01644546	103,3422	0,769339	h08N	838,2267	82,71832	95,77405	0,565545
314,9142	74,16102435	79,7274	0,640162	h09N	838,2267	82,71832	95,77405	0,565545
427,3298	86,93645507	94,2997	0,761831	h10N	983,0995	92,18047	108,7436	0,552104
211,4333	50,16320083	53,45641	0,583985	h12N	673,9112	64,53463	77,64179	0,609754
240,8085	40,75072717	42,75069	0,451133	h13N	752,1721	65,2424	78,41947	0,583799
451,5376	91,74900372	99,75008	0,783605	h16N	819,2419	76,95186	91,7374	0,598672
232,034	58,28252727	62,80908	0,548182	h21N	590,5641	55,15115	66,96793	0,561936
238,8687	58,23987953	63,08069	0,65597	h22N	749,0995	51,11104	63,78323	0,527705
407,7368	73,43588282	79,45123	0,71501	h24N	1844,288	125,7232	153,1103	0,551743
176,5943	50,04417267	53,73726	0,630703	h25N	520,3362	63,52835	72,03362	0,59131
326,9298	60,19839158	63,82889	0,700102	h29N	743,6129	56,08222	69,09309	0,558011
293,0683	67,53940543	72,52027	0,734193	h31N	806,0906	82,123	92,4807	0,574528
863,0875	132,2959468	144,7936	0,785125	h32N	1123,77	149,0991	161,7267	0,891496
290,2589	70,17262713	75,86402	0,676712	h35N	877,615	63,10351	78,38835	0,578232
169,9524	48,22613826	52,10809	0,558692	h37N	420,401	50,72963	60,00371	0,492885

ÁREA		PERÍMETRO		PERÍMETRO 2		DIM.FRACTAL	
448,9602	429,8292683	91,86806	84,6531	99,22399	91,83866	0,691922	0,73516
833,9608	942,5111111	134,2953	124,8654	146,1546	135,277	0,835539	0,779571
1028,494	741,8034188	149,3364	128,957	162,2271	142,5753	0,816801	0,816975
1026,319	1285,42623	158,657	186,0949	171,4998	201,9281	0,949464	0,924834
572,8089	806,7007874	122,633	92,5961	129,4056	107,3103	0,713696	0,657562
518,9034	1342,490323	109,5475	122,1513	118,205	144,6792	0,685577	0,701105
488,6647	838,2267206	97,01645	82,71832	103,3422	95,77405	0,769339	0,565545
314,9142	838,2267206	74,16102	82,71832	79,7274	95,77405	0,640162	0,565545
427,3298	983,0995261	86,93646	92,18047	94,2997	108,7436	0,761831	0,552104
211,4333	673,9111969	50,1632	64,53463	53,45641	77,64179	0,583985	0,609754
240,8085	752,172093	40,75073	65,2424	42,75069	78,41947	0,451133	0,583799
451,5376	819,2419355	91,749	76,95186	99,75008	91,7374	0,783605	0,598672
232,034	590,5641026	58,28253	55,15115	62,80908	66,96793	0,548182	0,561936
238,8687	749,0995025	58,23988	51,11104	63,08069	63,78323	0,65597	0,527705
407,7368	1844,288288	73,43588	125,7232	79,45123	153,1103	0,71501	0,551743
176,5943	520,3362069	50,04417	63,52835	53,73726	72,03362	0,630703	0,59131
326,9298	743,6129032	60,19839	56,08222	63,82889	69,09309	0,700102	0,558011
293,0683	806,0905512	67,53941	82,123	72,52027	92,4807	0,734193	0,574528
863,0875	1123,77027	132,2959	149,0991	144,7936	161,7267	0,785125	0,891496
290,2589	877,6149733	70,17263	63,10351	75,86402	78,38835	0,676712	0,578232
169,9524	420,4010417	48,22614	50,72963	52,10809	60,00371	0,558692	0,492885
		dp		dp		dp	
268,0827	326,7195962	35,34095	36,22731	38,49543	38,22532	0,111408	0,122103

Tabela 28 – Surface Plot 1
Teste t de Student - Amostras em par para médias

Área			Perímetro			Perímetro 2		
	Hiperplas.	Normais		Hiperplás.	Normais		Hiperplás.	Normais
Média	455,3649915	863,3056	Média	86,93090771	90,49119	Média	93,72551	104,2517
Variância	71868,33806	106745,7	Variância	1248,982966	1312,418	Variância	1481,898	1461,175
Observações	21	21	Observações	21	21	Observações	21	21
Correlação de Pearson	0,392123971		Correlação de Pearson	0,864028332		Correlação de Pearson	0,841143	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	20		gl	20		gl	20	
Stat t	-5,638472199		Stat t	-0,873390652		Stat t	-2,23075	
P(T<=t) uni-caudal	8,07015E-06		P(T<=t) uni-caudal	0,196408192		P(T<=t) uni-caudal	0,018655	
t crítico uni-caudal	1,724718004		t crítico uni-caudal	1,724718004		t crítico uni-caudal	1,724718	
P(T<=t) bi-caudal	1,61403E-05		P(T<=t) bi-caudal	0,392816383		P(T<=t) bi-caudal	0,03731	
t crítico bi-caudal	2,085962478		t crítico bi-caudal	2,085962478		t crítico bi-caudal	2,085962	

DIM.FRACTAL

	hiperplás	normais
Média	0,699416368	0,638975
Variância	0,012411774	0,014909
Observações	21	21
Correlação de Pearson	0,651880622	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	20	
Stat t	2,829032739	
P(T<=t) uni-caudal	0,005184271	
t crítico uni-caudal	1,724718004	
P(T<=t) bi-caudal	0,010368543	
t crítico bi-caudal	2,085962478	

A								
874,1546	75,11422117	85,6007	0,58603	a03N	729,0471	75,09795	88,40879	0,549167
670,0173	59,18914869	72,3177	0,568219	a05N	787,7405	56,83105	72,94978	0,539416
751,221	77,68779561	90,78278	0,650223	a11N	1032,307	94,42324	111,184	0,655358
795,156	67,93546095	80,85544	0,540262	a15N	716,6105	77,62612	90,1226	0,574512
647,0478	73,96656699	86,29296	0,598302	a16N	487,8851	62,15324	72,0902	0,584503
726,1011	84,83798248	99,10818	0,622328	a17N	623,4862	65,37322	77,50529	0,573922
527,5511	68,93778249	78,98565	0,591895	a23N	662,122	62,48875	74,15763	0,598988
959,1111	86,50716014	98,89929	0,538489	a26N	963,2336	92,04137	108,5482	0,58623
1155,423	66,32932479	86,54683	0,601926	a28N	905,515	70,39896	82,13013	0,622146
504,2994	51,20538413	61,44119	0,495786	a33N	499,1114	70,23839	81,41052	0,573205
887,2515	51,68759643	66,79417	0,440576	a36N	670,4756	53,51826	66,58718	0,554568
1060,231	70,32100337	90,35236	0,532371	a39N	504,7333	62,32376	74,97484	0,586657
743,3986	77,36846225	93,7854	0,606919	a40N	726	59,8988	70,53703	0,522063
693	82,36348303	96,09995	0,662303	a42N	542,3574	53,04556	66,14856	0,541175

ÁREA	PERÍMETRO		PERÍMETRO 2		DIM.FRACTAL		
874,1546	729,0471014	75,11422	75,09795	85,6007	88,40879	0,58603	0,549167
670,0173	787,7405405	59,18915	56,83105	72,3177	72,94978	0,568219	0,539416
751,221	1032,306533	77,6878	94,42324	90,78278	111,184	0,650223	0,655358
795,156	716,6105263	67,93546	77,62612	80,85544	90,1226	0,540262	0,574512
647,0478	487,8850856	73,96657	62,15324	86,29296	72,0902	0,598302	0,584503
726,1011	623,4862069	84,83798	65,37322	99,10818	77,50529	0,622328	0,573922
527,5511	662,1220472	68,93778	62,48875	78,98565	74,15763	0,591895	0,598988
959,1111	963,2336449	86,50716	92,04137	98,89929	108,5482	0,538489	0,58623
1155,423	905,5149701	66,32932	70,39896	86,54683	82,13013	0,601926	0,622146
504,2994	499,1113924	51,20538	70,23839	61,44119	81,41052	0,495786	0,573205
887,2515	670,4755556	51,6876	53,51826	66,79417	66,58718	0,440576	0,554568
1060,231	504,7333333	70,321	62,32376	90,35236	74,97484	0,532371	0,586657
743,3986	726	77,36846	59,8988	93,7854	70,53703	0,606919	0,522063
693	542,3574007	82,36348	53,04556	96,09995	66,14856	0,662303	0,541175
		dp		dp		dp	

186,8597 172,706286 11,13654 12,87974 11,63374 14,10478 0,060094 0,034972

Tabela 29 – Surface Plot 2
Teste t de Student - Amostras em par para médias

	ÁREA		PERÍMETRO			PERÍMETRO 2		
	Adenomas	Normais	Adenomas	Normais		Adenomas	Normais	
Média	785,2830656	703,616	Média	70,96081232	68,24705	Média	84,84733	81,19677
Variância	34916,53828	29827,46	Variância	124,0225093	165,8876	Variância	135,3439	198,9449
Observações	14	14	Observações	14	14	Observações	14	14
Correlação de Pearson	0,381276436		Correlação de Pearson	0,34614438		Correlação de Pearson	0,268325	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	13		gl	13		gl	13	
Stat t	1,525278425		Stat t	0,73546487		Stat t	0,87047	
P(T<=t) uni-caudal	0,075571871		P(T<=t) uni-caudal	0,237558523		P(T<=t) uni-caudal	0,199916	
t crítico uni-caudal	1,770931704		t crítico uni-caudal	1,770931704		t crítico uni-caudal	1,770932	
P(T<=t) bi-caudal	0,151143742		P(T<=t) bi-caudal	0,475117045		P(T<=t) bi-caudal	0,399832	
t crítico bi-caudal	2,16036824		t crítico bi-caudal	2,16036824		t crítico bi-caudal	2,160368	

DIM. FRACTAL		
	adenomas	normais
Média	0,573973	0,575851
Variância	0,003611	0,001223
Observações	14	14
Correlação de Pearson	0,19086	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	13	
Stat t	-0,11062	
P(T<=t) uni-caudal	0,456804	
t crítico uni-caudal	1,770932	
P(T<=t) bi-caudal	0,913608	
t crítico bi-caudal	2,160368	

Tabela 30 – Surface Plot 3
Teste t de Student - Amostras em par para médias

	ÁREA		PERÍMETRO		PERÍMETRO 2			
	Carcinom	Normais	Carcinom	Normais	Carcinom	Normais		
Média	969,0103972	988,538	Média	70,96081232	68,24705	Média	103,4062	93,63195
Variância	175709,3058	117010,5	Variância	124,0225093	165,8876	Variância	909,1823	393,6226
Observações	9	9	Observações	9	9	Observações	9	9
Correlação de Pearson	0,568524892		Correlação de Pearson	0,34614438		Correlação de Pearson	0,712078	
Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0		Hipótese da diferença de média	0	
gl	8		gl	13		gl	8	
Stat t	-0,162679197		Stat t	0,73546487		Stat t	1,380999	
P(T<=t) uni-caudal	0,437402574		P(T<=t) uni-caudal	0,237558523		P(T<=t) uni-caudal	0,102314	
t crítico uni-caudal	1,85954832		t crítico uni-caudal	1,770931704		t crítico uni-caudal	1,859548	
P(T<=t) bi-caudal	0,874805148		P(T<=t) bi-caudal	0,475117045		P(T<=t) bi-caudal	0,204627	
t crítico bi-caudal	2,306005626		t crítico bi-caudal	2,16036824		t crítico bi-caudal	2,306006	

DIM. FRACTAL		
	carcinomas	normal
Média	0,603226	0,619508
Variância	0,006332	0,004155
Observações	9	9
Correlação de Pearson	0,30145	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	8	
Stat t	-0,56806	
P(T<=t) uni-caudal	0,292791	
t crítico uni-caudal	1,859548	
P(T<=t) bi-caudal	0,585582	
t crítico bi-caudal	2,306006	

APÊNDICE

TRAINING SET

(CONJUNTO DE CASOS UTILIZADOS NO APRENDIZADO E TREINAMENTO)

1 Aprendizado das técnicas morfométricas

De um arquivo de 100 casos selecionados (A.A.P.) de lesões colônicas magnificadas e com cromoscopia (30 hiperplásicas, 35 adenomas e 35 carcinomas), graduadas também pela Classificação de Kudo e com anatomopatológico de cada uma das lesões, foram selecionados 90 casos que compuseram o conjunto de treinamento dos métodos morfométricos de contagem das aberturas de criptas e os respectivos diâmetros.

Foram divididos em 3 grupos:

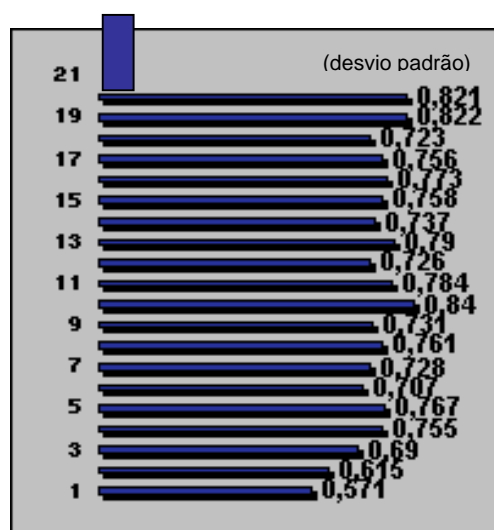
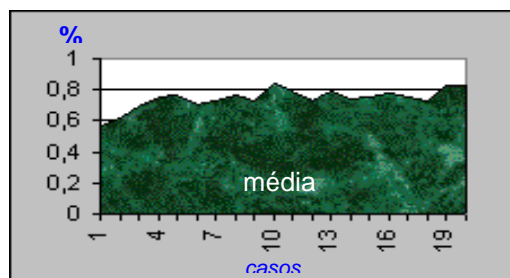
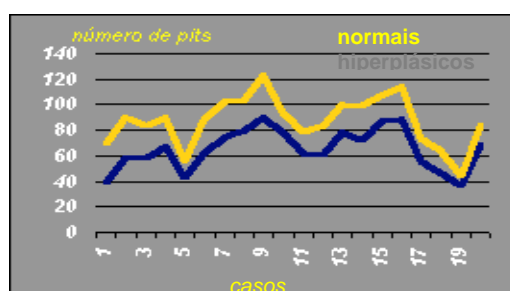
- 1) Hiperplásicos
- 2) Adenomas
- 3) Carcinomas

1.1 Contagem do número de abertura de criptas (pits)

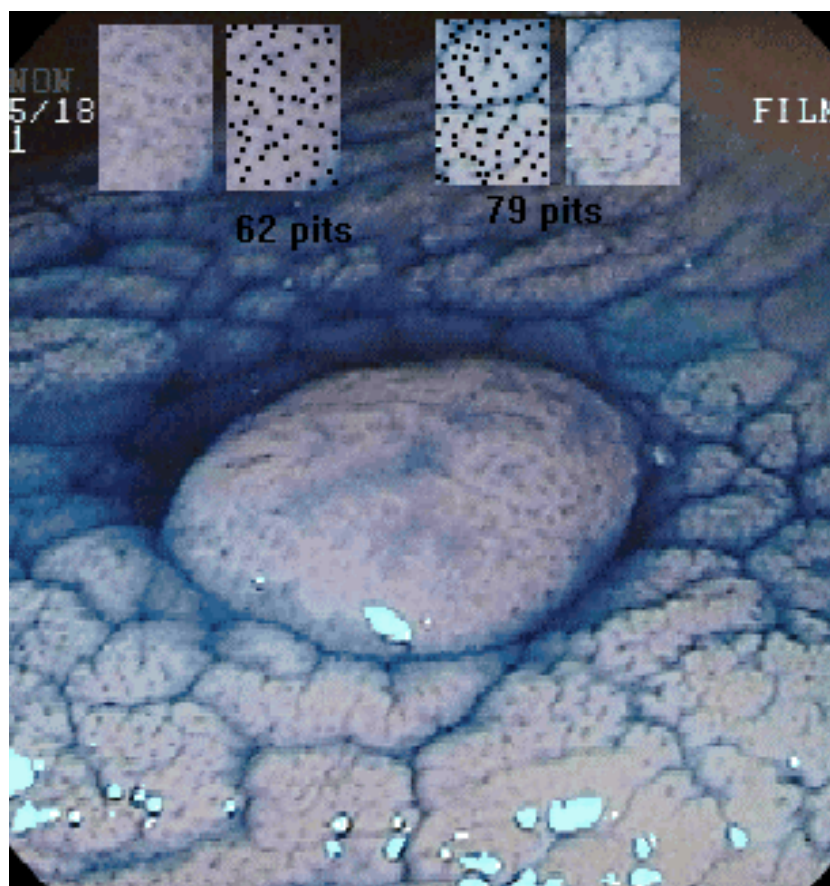
a) Grupo hiperplásicos:

Hiperplásicos x Normais

	Número de pits hiperplásicas	Número de pits normais	Média
1	40	70	0,571
2	58	91	0,615
3	58	84	0,69
4	68	90	0,755
5	43	56	0,767
6	63	89	0,707
7	75	103	0,728
8	80	105	0,761
9	90	123	0,731
10	79	94	0,84
11	62	79	0,784
12	61	84	0,726
13	79	100	0,79
14	73	99	0,737
15	88	108	0,758
16	89	115	0,773
17	56	74	0,756
18	47	65	0,723
19	37	45	0,822
20	69	84	0,821
média	65,75	87,9	0,74275
dp	16,14042	19,51221	0,064534



Exemplo de um caso:

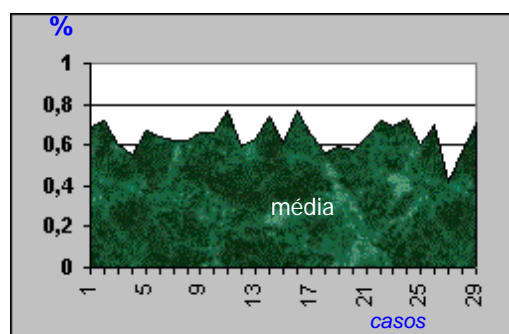
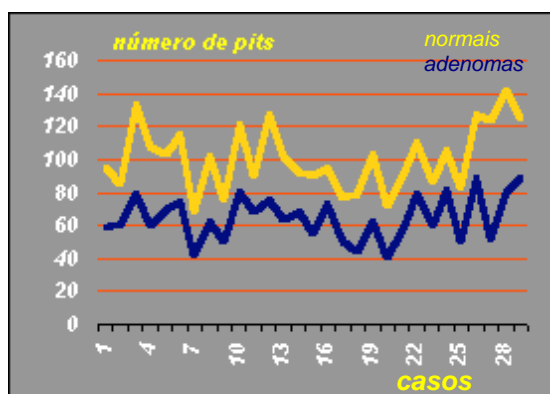


Caso h12

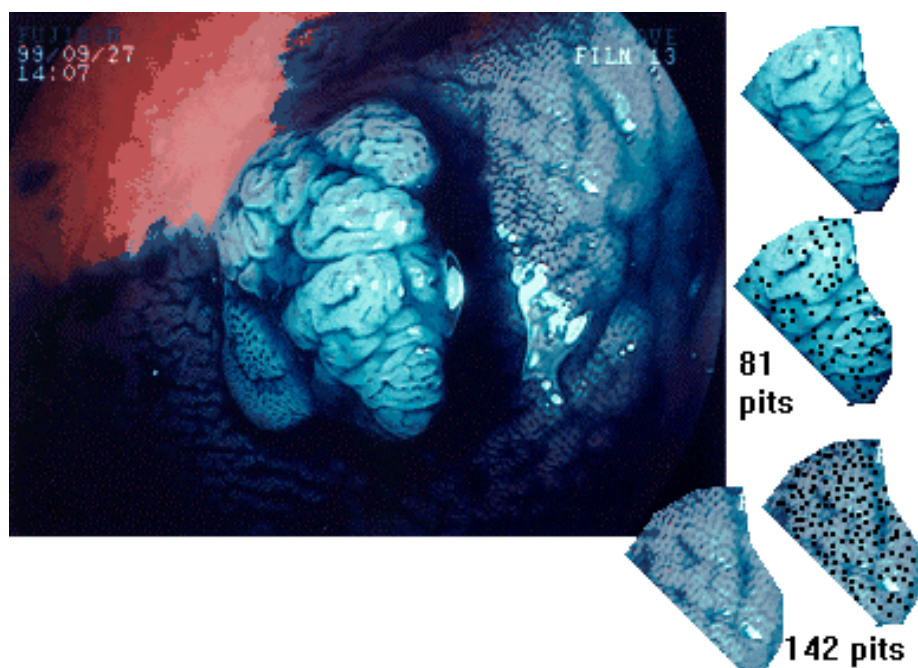
b) Grupo adenomas:

Adenomas x Normais

	Número de pits adenomas	Número de pits normais	Média
1	59	95	0,694
2	61	85	0,717
3	80	133	0,601
4	60	108	0,555
5	70	104	0,673
6	74	115	0,643
7	42	68	0,617
8	63	102	0,617
9	50	76	0,657
10	81	122	0,663
11	69	90	0,766
12	76	128	0,593
13	64	102	0,627
14	69	93	0,741
15	55	90	0,611
16	73	95	0,768
17	50	77	0,649
18	45	80	0,562
19	62	104	0,596
20	41	72	0,569
21	58	90	0,644
22	80	111	0,72
23	60	87	0,689
24	82	106	0,733
25	50	83	0,602
26	89	128	0,695
27	52	124	0,419
28	81	142	0,57
29	89	125	0,712
DP	13,80993	19,77079	0,075485
MÉDIA	65	101,2069	0,644931



Exemplo de um caso:

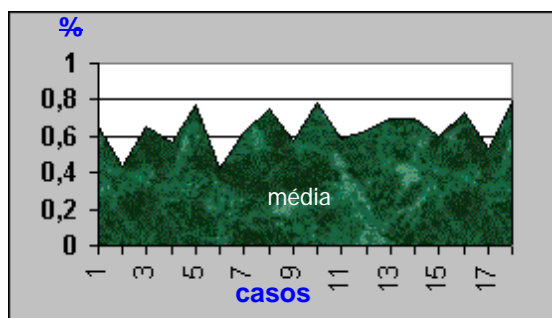
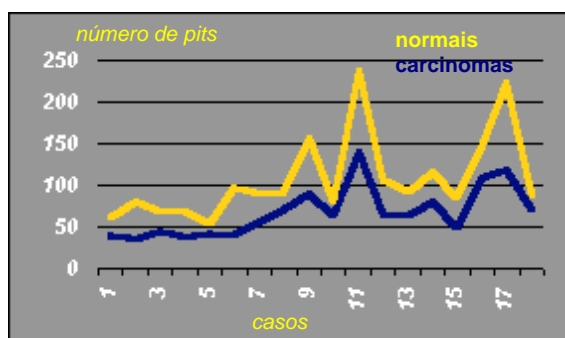


Caso a29

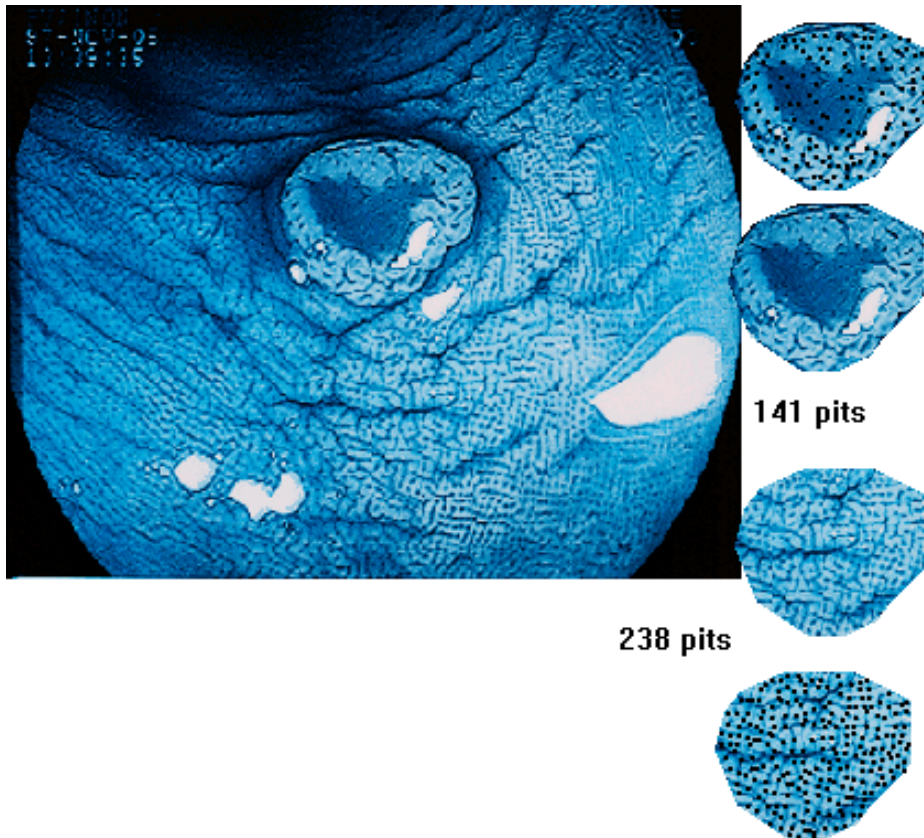
c) Grupo carcinomas:

Carcinomas x Normais

	Número de pits carcinomas	Número de pits normais	Média
1	41	63	0,65
2	35	80	0,437
3	46	70	0,657
4	39	69	0,565
5	42	54	0,777
6	41	97	0,422
7	56	90	0,622
8	71	94	0,755
9	90	156	0,576
10	64	82	0,78
11	141	238	0,592
12	67	106	0,632
13	65	93	0,698
14	81	117	0,692
15	51	85	0,6
16	109	150	0,726
17	118	223	0,529
18	71	89	0,797
Média	68,22222	108,6667	0,639278
dp	29,88912	51,67318	0,109854

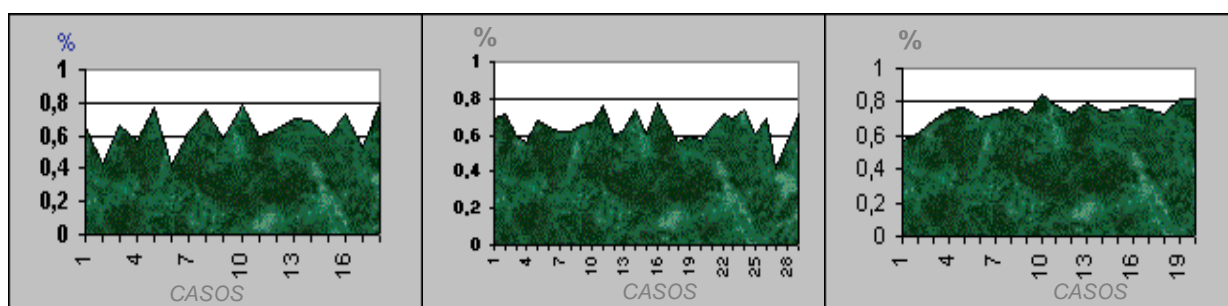
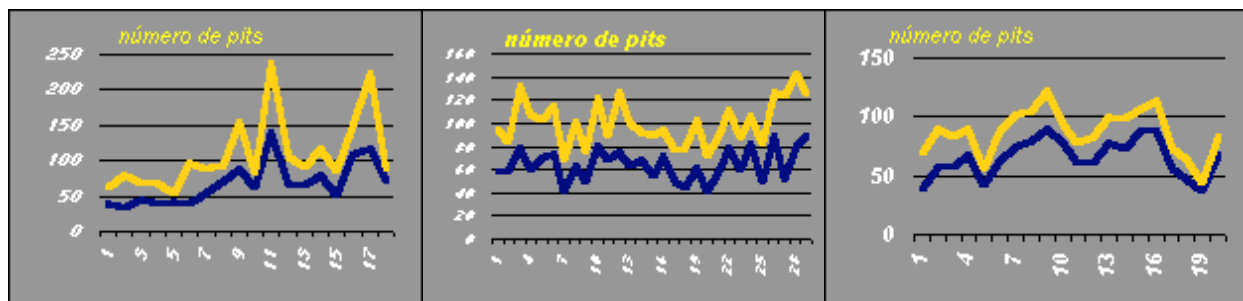


Exemplo de um caso:



Caso c11

1.2 Resumo comparativo da contagem de pits



Carcinomas
Média: 0,639278
Desv.Pad.:0,1098

Adenomas
Média:0,644931
Desv.Pad.:0,075485

Hiperplásicos
Média:0,74275
Desv.Pad.:0,0645

1.3 Medidas dos diâmetros da abertura das criptas

a) Grupo hiperplásicos:

Hiperplásicos x Normais

A	B	D	E
Medida horizontal (largura) da pit hiperplásica	Medida vertical (altura) da pit hiperplásica	Medida horizontal (largura) da pit normal	Medida vertical (altura) da pit normal
34543355	23223434	32333222	44334454
54333443	22222323	44333523	12222222
24554434	32222233	22333553	34425665
76555536	54444354	43434453	33324453
47433324	35545434	33333233	34332223
34333333	22223323	23322232	22222232
44452342	33325225	34433332	22222332
33432323	12323432	23333232	11112121
23433224	33343542	23344432	23243333
44546355	43332224	32343233	22333223
32423232	23345324	22233335	22242224
33445242	22221323	23232223	11112112
23322332	22132122	23222222	11221311
33223233	42232222	21112242	11221311
23223333	22134211	23333221	11131212
42342233	22212222	22322322	21211222
23323343	22122123	32223223	12121322
45323333	32422344	33322323	34322332
32323444	22122222	24232322	24235222
35223336	32234332	22323233	22221323
32133233	23421231	42223222	32232231
42434234	22222221	22234222	23222232
32222533	43223344	22223333	22222233

34 CASOS

23 CASOS DE PITS MEDIDAS

32 diâmetros de pits medidos, por cada caso

8 horizontais (H) + 8 verticais (H) + 8 horizontais (N) + 8 verticais (N)

736 DIÂMETROS DE PITS MEDIDOS

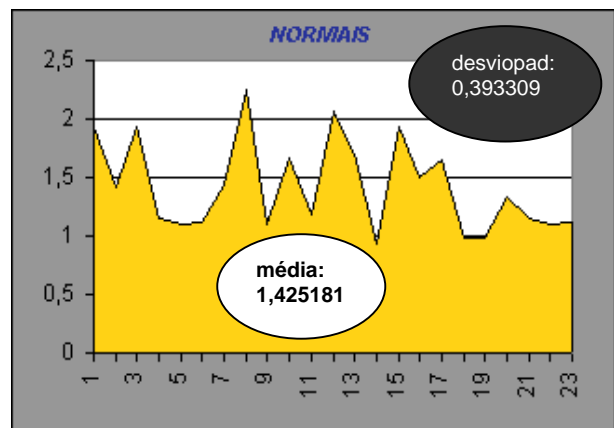
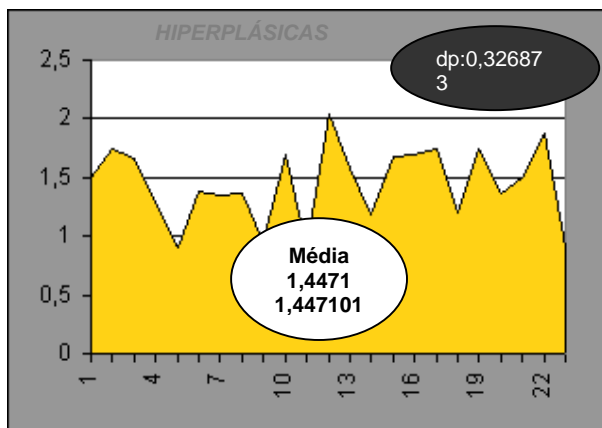
TOTAL: 23 CASOS

MÉDIA das médias das criptas hiperplásicas: **1,447101**
DESVIO PAD das médias das criptas hiperplásicas: **0,326873**

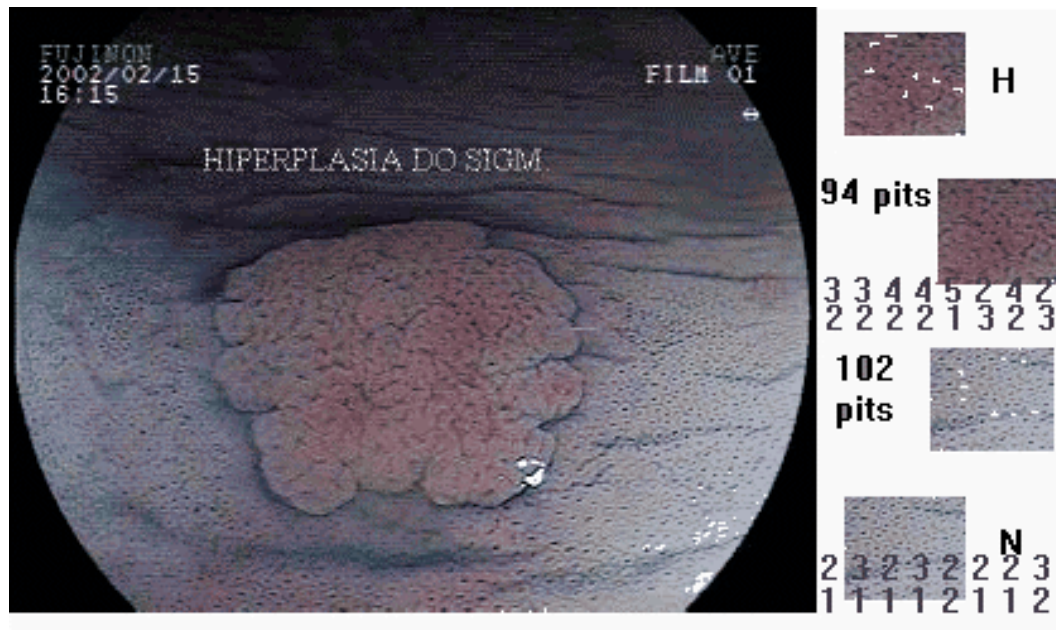
1,5 1,75 1,666667 1,302083 0,9125 1,375 1,35 1,364583 0,95625 1,697917 0,908333 2,041667

MÉDIA das médias das criptas normais: **1,425181**
DESVIO PAD das médias das criptas normais: **0,393309**

1,9375 1,416667 1,9375 1,145833 1,09375 1,125 1,4375 2,25 1,104167 1,66667 1,1875 2,0625



Exemplo de um caso:



Caso h19

b) Grupo adenomas:

Adenomas x Normais

A	B	D	E
Medida horizontal (largura) da pit adenoma	Medida vertical (altura) da pit adenoma	Medida horizontal (largura) da pit normal	Medida vertical (altura) da pit normal
46353432	22222323	32333333	12122122
37332343	33422442	22222223	23333222
42244232	34322135	33232222	33233323
33222223	44443243	33333443	22222333
56424323	22242242	22223323	22221122
33244325	44445444	22223323	22221122
43234344	34433434	23224334	22224432
47432525	63325273	33455444	33233423
54432244	34244443	33334534	32323232
44333434	53462323	33333433	34333223
55446585	33443333	45433543	22333432
33243423	44324232	34344434	32423232
33353244	42422221	22223222	23223232
33332343	33122122	23233234	22222222
24422225	31121122	22222532	12212221
24334434	21231142	23232223	22212223
85672736	22323344	42433333	33311223
65247347	13323453	33223332	23333432
83962734	34338264	34343655	32223443
44556455	54334443	33333233	23433223
76544464	33232332	52354332	33332322
23464223	42323443	33235334	23232232
22322332	45334233	33222322	23222231
32222232	32334425	32332332	22322332
22332242	43323323	22222222	22332233
44432425	22222232	22222223	32332323
34222443	22224333	22422222	22223112
42324432	22324432	32222232	22423234
32333334	64444622	32322123	33322323
55434432	23222223	32221222	22223111

35 CASOS

30 CASOS COM DIÂMETROS DE PITS MEDIDOS

32 PITS MEDIDAS POR CADA CASO

960 MEDIDAS DE DIÂMETROS DE PITS

TOTAL DE CASOS : 30 CASOS

MÉDIA das médias das criptas adenomatosas: 1,400556

1,75 1,229167 1,2375 0,708333 1,6875 0,7875 1 1,335714 1,09375 1,13125 1,666667 1,135417

DESVIOPAD das médias das criptas adenomatosas: 0,68714

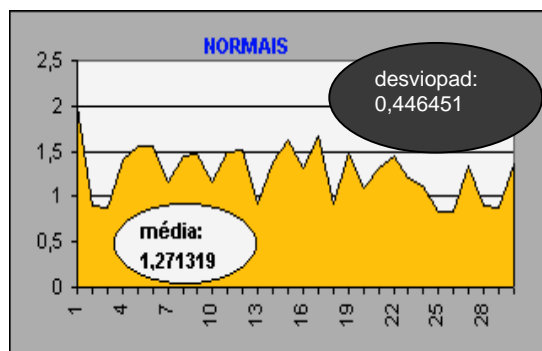
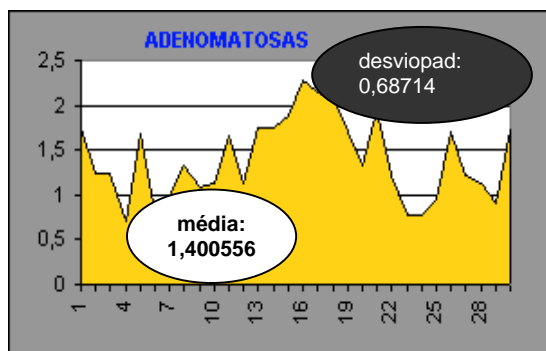
0,729209 0,532197 0,694979 0,208928 0,883883 0,247487 0,318105 0,83777 0,540865 0,386933 0,534522 0,599169

MÉDIA das médias das criptas normais : 1,271319

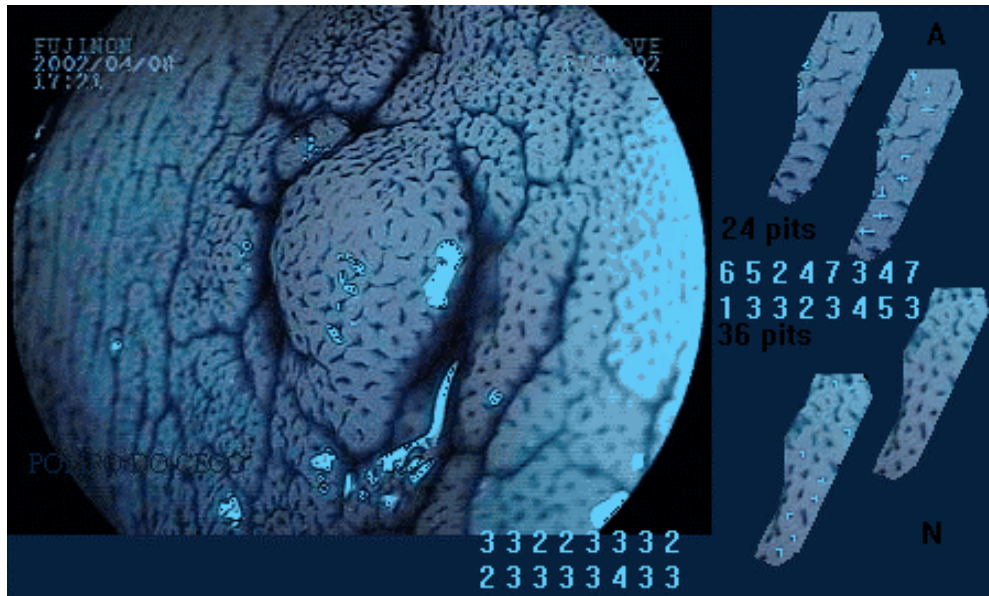
2 0,895833 0,875 1,395833 1,5625 1,5625 1,15625 1,458333 1,479167 1,15625 1,489583 1,510417

DESVIOPAD das médias das criptas normais: 0,446451

0,845154 0,294628 0,172516 0,176777 0,903861 0,903861 0,399497 0,434157 0,537761 0,349497 0,51647 0,54634



Exemplo de um caso:



Caso a22

c) Grupo carcinomas:

Carcinomas x Normais

A	B	D	E
Medida horizontal (largura) da pit carcinoma	Medida vertical (altura) da pit carcinoma	Medida horizontal (largura) da pit normal	Medida vertical (altura) da pit normal
54533534	33324332	42222222	33334554
45334333	21213323	22222233	21112211
63823233	22122213	33232222	12112222
32344122	32522523	22222222	34455335
53322432	11322222	22222222	12222122
52332322	43244222	11111121	22353312
23243232	52333323	22223423	23323222
22224242	43322222	23332222	21111211
44224235	22322223	22223222	23223232
32252422	32213232	22222223	22221112
53773422	53524523	43332422	22233144
42283222	23344243	43222222	22223342
26434522	32223222	32222243	22222221
34232344	22222221	44322222	22333323
22222335	23434232	52222222	22222222
42222425	24623222	32242222	12111222
56633342	33263424	22242344	33233324
54335323	23432224	23222323	24322253
24232212	82424322	22222222	22221132
22123122	23232141	22323212	11111111
22222322	45243223	23232211	31121211
22221232	52422321	22222422	22222332

32 CASOS

22 CASOS COM DIÂMETROS DE PITS MEDIDOS

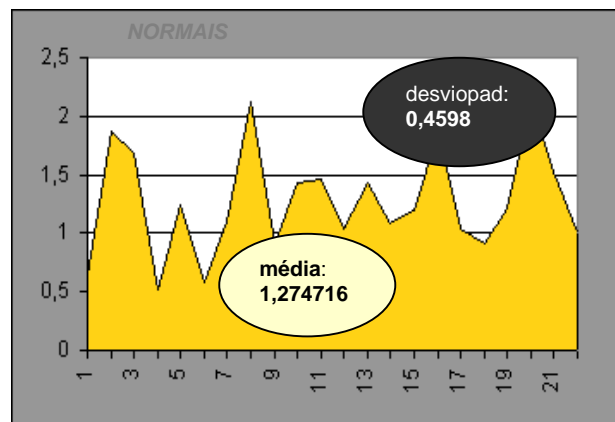
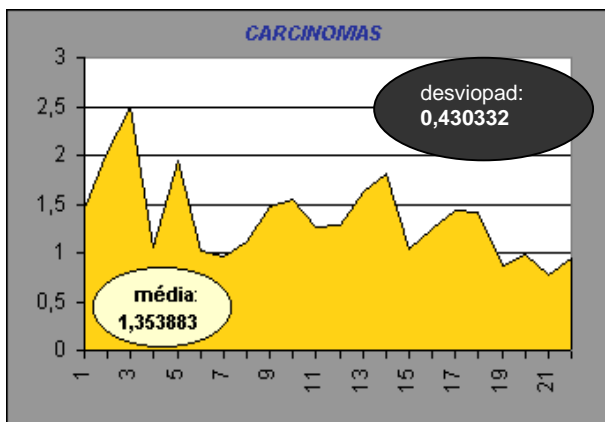
32 PITS MEDIDAS POR CADA CASO

704 MEDIDAS DE DIÂMETROS DE PITS

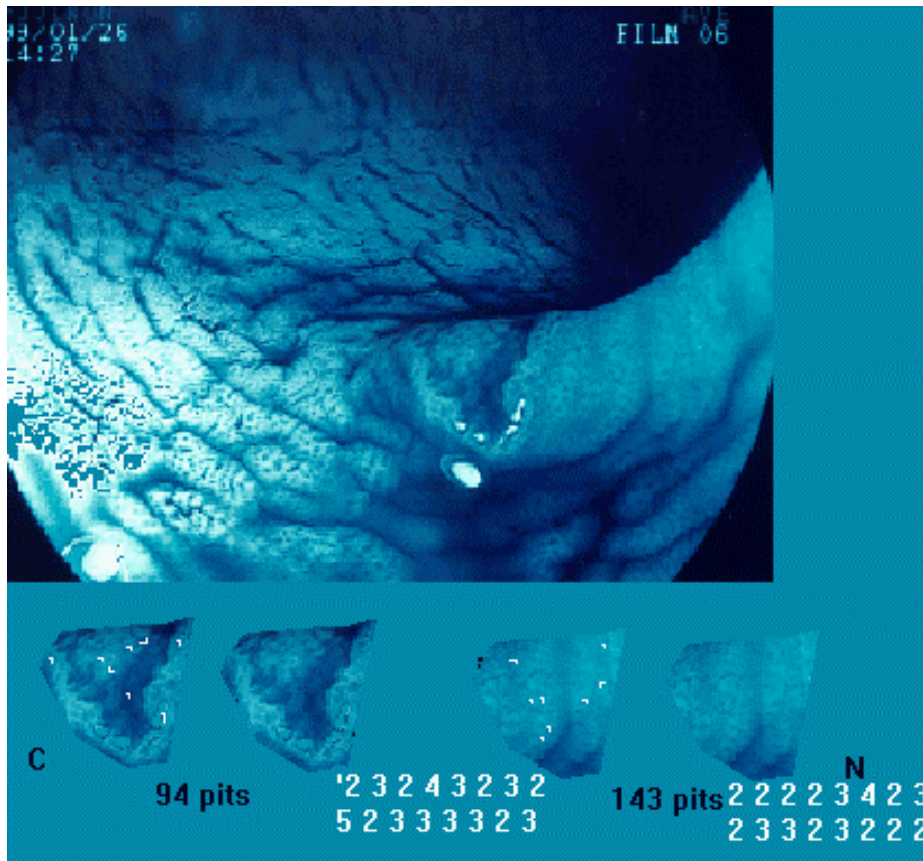
TOTAL : 22 CASOS

MÉDIA das médias das criptas carcinomatosas: **1,353883**
 1,447917 2,041667 2,5 1,058333 1,9375 1,020833 0,966667 1,104167 1,479167 1,541667 1,264583 1,28125
DESVIOPAD das médias das criptas carcinomatosas: **0,430332**

MÉDIA das médias das criptas normais: **1,27471** **6**
 0,641667 1,875 1,6875 0,525 1,25 0,5875 1,104167 2,125 0,916667 1,4375 1,458333 1,041667
DESVIOPAD das médias das criptas normais: **0,4598**



Exemplo de um caso:



Caso a10

1.4 Resumo comparativo das medidas de diâmetros das pits

