

RESPOSTAS ESPERADAS – PROVA DISCURSIVA

FACULDADE/ÁREA DE ATUAÇÃO: MEDICINA / Habilidades Médicas e Atitudes (ÁREA 2)

PRIMEIRO TEMA SORTEADO: Câncer colorretal

– Item 6

1. Epidemiologia: O carcinoma colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais comuns nos países desenvolvidos, sendo considerada a segunda causa de morte por câncer. A grande maioria é esporádica, embora possa ser hereditário/familiar, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) ou o CCR hereditário não polipóide (HNPCC), em cerca de 15% dos casos. O CCR é responsável por cerca de 11% das neoplasias malignas nos EUA, com uma estimativa de aproximadamente 147.000 novos casos por ano. Europa acomete anualmente cerca de 17 em cada 100.000 habitantes. A doença é pouco comum em indivíduos com menos de 50 anos (idade média de diagnóstico 70 anos) e afeta ambos os sexos de forma semelhante, embora o cancer retal seja mais frequente nos homens, no entanto, mantido idêntica nos últimos 30 anos.

2. Fatores de Risco/Patogênese:

- Envelhecimento
- Fatores Hereditários
- Fatores ambientais e dietéticos
- Doença intestinal inflamatória
- Sequência adenoma-carcinoma
- Outros Fatores de risco: tabagismo, irradiação pélvica, acromegalia

- Fatores de risco hereditários

a. Câncer colorretal não relacionada à polipose heredo-familiar - HNPCC

Complexa interação entre aspectos genéticos e ambientais. O câncer o intestino grosso, não relacionado à polipose hereditária (HNPCC), fica dentro daquela estimativa, variando de 2 a 10%.

O HNPCC é uma doença autossômica que se caracteriza pelo desenvolvimento do câncer do intestino grosso e outros cânceres (endométrio, estômago, intestino delgado, retroperitônio, trato urinário, ovários e cérebro, etc). Trata-se de um fator de risco, por enquanto inevitável. A doença pode se expressar por causa das mutações que ocorrem durante a duplicação celular envolvendo um dos quatro genes de reparo, hMSH2 e hMLH1 (cromossomas 3p21-23 e 2p21), hPMS1 e hPMS2 (cromossomas 7p22.2; 2q31-q33 e 2q31.1), então responsáveis por até 70% do câncer familiar.

A desordem é geneticamente heterogênea e complexa; além disso, a ela podem-se juntar outras mutações constitucionais resultando em doenças de fenótipos sobreponíveis.

Tabela 1 - Critérios de Amsterdam e Amsterdam II para diagnóstico da hereditariedade do câncer colorretal.

AMSTERDAM (1991)	AMSTERDAM II (1998)
- Três ou mais familiares com câncer colorretal	- Câncer IG; endométrio, e pelve renal
- O paciente afetado parente de primeiro grau	- O paciente afetado parente de primeiro grau
- Câncer colorretal aparecendo em duas gerações	- Câncer colorretal aparecendo em duas gerações
- Pelo menos um com idade inferior a 50 anos	- Pelo menos um com idade inferior a 50 anos

Tabela 2 - Critérios revisados de Bethesda (2003).

Critérios de Bethesda

Os seguintes dados devem ser encontrados

- Câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
- Tumores colícos sincrônicos ou metacrônicos e outros relacionados à HNPCC (inclui estômago, bexiga, ureter, pelve renal, trato biliar, cérebro (glioblastoma), adenomas de glândulas sebáceas, cerato-acantomas e carcinoma de intestino delgado), sem considerar a idade;
- Câncer colorretal com elevada instabilidade de microssatélite diagnosticada antes dos 60 anos;
- Câncer colorretal - história familiar de um ou mais parente de primeira geração com câncer colorretal ou outros tumores relacionados com HNPCC. Um dos diagnósticos sendo feito antes dos 50 anos (inclui adenomas que podem ter sido diagnosticados antes dos 40 anos de idade);
- Câncer colorretal com dois ou mais familiares com câncer colorretal ou outros tumores relacionados com HNPCC, sem considerar a idade.

b. Câncer colorretal relacionado à polipose heredo-familiar (FAP) forma clássica e à polipose familiar atenuada (FAPA)

A polipose heredo-familiar (FAP) clássica é uma síndrome poliposa (adenomas) comum transmitida por gene autossômico dominante. Caracteriza-se pelo aparecimento, na puberdade, de centenas de adenomas polipóides ou sésseis ao longo do intestino grosso, muito mais numerosos nos segmentos distais, com o potencial, se não tratados, para, em 100% dos casos, darem origem ao câncer do intestino grosso, na maioria das vezes ocorrendo entre os 35 e 40 anos de idade.

Essa polipose é decorrente da mutação no gene APC (*adenomatous polyposis coli*), localizado no cromossoma 5, em duas bandas diferentes (5q21-q22) ou do gene MUTYH (*mutY Homólogo (E coli)*) que é um gene humano com instruções para a produção celular de uma *glicosilase (Muty glycosylases)* que funciona no reparo do DNA, durante a replicação, com a função de remover ou reparar os "resíduos" de nucleotídeos com bases nitrogenadas quimicamente alteradas.

Cerca de 80% das pessoas com FAP pertencem a uma família reconhecidamente portadora da polipose, mas de 10 a 30% são "poliposes novas", não decorre de herança, mas sim de mutações, no "indivíduo". Atualmente, são reconhecidas mais de 1000 mutações distintas identificadas dentro do *locus* do gene APC. Os fatores que, geneticamente, determinam a FAP predisõem, também, o aparecimento de câncer no estômago e duodeno. Cistos de mandíbula, cistos sebáceos, osteomas e lesão pigmentada

da retina (hipertrofia congênita pigmentada da retina) são outros sinais que podem ser relacionados à FAP. As síndromes de Gardner, Turcot e a polipose cólica atenuada (FAPA), outrora consideradas distintas da FAP, são reconhecidas como parte do seu espectro fenotípico. Entre as famílias com FAP podem ser encontrado até 8% das "famílias" com a forma atenuada da polipose familiar (FAPA) com mutações APC ou MUTYH (em um ou nos dois alelos). Baseado nesses aspectos, a pesquisa preventiva em parentes deve ser iniciada precocemente na puberdade quando a mutação detectada for no gene APC e no início da terceira década (20 anos) quando a mutação detectada for exclusiva no gene MUTYH.

Depois que os pólipos são formados, o passo seguinte é sua malignação – o fenômeno que permite essa transformação é genético e a chave está na mutação ou inativação do APC, mas o mecanismo é idêntico ao que ocorre na seqüência adenoma(pólipo)-câncer, no câncer esporádico.

CÂNCER DE COLÓN NÃO POLIPOIDE HEREDITÁRIO	SÍNDROME ADENOMATOSAS POLIPOIDES HEREDITÁRIAS		SÍNDROME DE POLIPOSES HAMARTOMATOSAS HEREDITÁRIAS			SÍNDROME DE RIVALCABA MYHRE-SMITH (SÍNDROME DE BANNAYAN-ZONANA)
	POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR / SÍNDROME DE GARDNER	SÍNDROME DE TURCOT	DOENÇA DE COWDEN	POLIPOSE JUVENIL FAMILIAR	SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHENS	
CARACTERÍSTICAS GI Pequeno número de pólipos colorretais	Centenas a milhares de pólipos colorretais; adenomas duodenais e pólipos gástricos, geralmente das glândulas do fundo.	Pólipos colorretais que podem ser poucos ou assemelham-se a PAF clássica.	Pólipos mais comumente afetam colon e estômago.	Pólipos juvenis principalmente no colon, mas ao longo de todo o trato GI. Definido pela presença de ≥ 10 pólipos juvenis.	Um pequeno número de pólipos ao longo do trato GI, porém mais comum no intestino Delgado.	Pólipos gastrointestinais hamertomatosos, geralmente lipomas, hemangiomas e linfangiomas.
OUTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Variante de Muir-Torre: adenomas sebáceos, queratoacantomas, epiteliomas sebáceos, epiteliomas de células basais.	Osteomas, tumores desmóides, cistos epidermóides e hipertrofia congênita do epitélio retiniano.	Tumores cerebrais, inclusive os meduloblastomas cerebelares e os ganglioblastomas.	Lesões mucocutâneas, adenomas tireoidianos e bócio, fibroadenoma e doença fibrocística da mama, leiomiomas uterinos e macrocefalia.	Anomalias congênitas em pelo menos 20%, inclusive má rotação, hidrocefalia, lesões cardíacas, divertículo de Meckel e linfangioma mesentérico.	Lesões pigmentada na pele, tumores genitais benignos e malignos.	Características faciais dismórficas, macrocefalia, convulsões, danos intelectuais e macula pigmentada da haste e da glândula do pênis.
RISCO DE MALIGNIDADE Risco de 60-70% de câncer colorretal durante toda a vida; 30-60% de risco de câncer endometrial; ↑ risco de câncer ovariano, carcinoma gástrico, carcinoma de células transicionais dos ureters e pelve renal, câncer de intestino Delgado e carcinomas sebáceos.	O risco de câncer colorretal chega a 100%; ↑ risco de malignidade periampular, carcinoma de tireoide, tumores do SNC e hepatoblastomas	Carcinoma colorretal e tumores cerebrais	10% de risco de câncer de tireoide e até 50% de risco de adenocarcinoma de mama de mulheres afetadas.	9% a 25% de risco de câncer colorretal; ↑ do risco de câncer gástrico, duodenal e pancreático.	↑ risco de malignidade GI e câncer pancreático e adenoma maligno da cérvix; risco desconhecido de câncer de mama.	Tumores GI malignos identificados, porém risco durante toda a vida desconhecido de malignidade.
RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO Colono na idade de 20-25 anos; repetir a cada 1-3 anos. USG transvaginal ou aspirado endometrial na idade de 20-25 anos; repetir anualmente.	Proctossigmoidoscopia na idade de 1- a 12 anos; repetir a cada 1-2 anos até 35 anos; após a idade de 35 anos, repetir a cada 3 anos. EDA a cada 1-3 anos, começando quando os pólipos são principalmente identificados.	O mesmo para PAF especial para tireoide. Também considerar fazer imagens de cérebro.	Exame físico anual com atenção especial para tireoide. Mamografia com a idade de 30 ou 5 anos antes do primeiro caso de câncer de mama na família. Vigilância de rotina de câncer de colon.	Restreamento por volta dos 12 anos do intestino Delgado tiverem surgido. Colono com múltiplas biopsias ao acaso a cada vários anos.	EDA, radiografia e colono a cada 2 anos; USG pancreática e hemoglobina anualmente; exame ginecológico, esfregaço cervical e USG pélvica anualmente; exame clínico da mama com a idade de 25 anos; exame clínico testicular e USG testicular em homens com características feminilizantes.	Nenhuma recomendação publicada conhecida.
BASES GENÉTICAS AD MLH1 (cromossomo 3p) MSH2 (cromossomo 2p) MSH6/GTTP (cromossomo 2p)	AD APC (cromossomo 5q)	AD Mutações APC identificadas predominantemente nas famílias com meduloblastomas cerebelares. MLH1, PMS2	AD PTEN (cromossomo 10q)	Herança AD em algumas famílias. Subgrupo de famílias com mutação no SMAD4 (DRC4)	AD STK11 (cromossomo 10p)	AD PETN (cromossomo 10q) em algumas famílias

PMS1 (cromossomo 2q) PMS2 (cromossomo 7q)		mutações identificadas em famílias com predominância de ganglioblastomas.		(cromossomo 10q).		
TESTES GENÉTICOS Testes clínicos dos genes MLH1 e MSH2 disponíveis	Testes clínicos do gene APC disponível.	Testes clínicos dos genes APC e MLH1 disponíveis.	Teste de pesquisa de gene PTEN disponível.	Famílias sendo coletadas apenas para estudo.	Testes de pesquisa do gene STK11 disponível.	Teste de pesquisa do gene PTEN disponível.

3. Subtipos histológicos

4. Quadro Clínico

Porcentagem de tumores em cólon ascendentes, transversos, descendentes e sigmoide

5. Diagnóstico e Estadiamento

O diagnóstico é estabelecido pelo exame histopatológico obtido através da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico por permitir o exame de todo o intestino grosso e a remoção ou biópsia de pólipos que possam estar localizados fora da área de ressecção da lesão principal, oferecendo vantagem sobre a colonografia por tomografia. O diagnóstico da doença por exame radiológico contrastado do cólon (enema opaco) deve ser reservado para quando não houver acesso à colonoscopia ou quando existir contraindicação médica para esse exame.

A investigação de possíveis metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita alternativamente por meio de exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a critério médico. A investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de radiografia simples de tórax ou tomografia computadorizada, também a critério médico.

Na suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória a realização de um exame proctológico (toque retal). A identificação correta do local da lesão e a possibilidade de obtenção de espécime para exame histopatológico fazem com que a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) possa ser utilizada na suspeita de câncer retal. Pelo risco de tumores sincrônicos do cólon, a colonoscopia deve ser realizada sempre que possível antes do tratamento destes doentes.

O exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é útil na investigação de doença metastática à distância em doentes de alto risco com tumor potencialmente ressecável, em particular nos casos de metástase hepática isolada.

6. Tratamento

Cirúrgico do Câncer de Cólon

Localizado: O tratamento padrão envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. A cirurgia por via laparoscópica em casos selecionados tem a mesma taxa de sucesso terapêutico que a cirurgia por via convencional, havendo benefícios (redução mediana de 1 dia na permanência hospitalar e menor uso de analgésicos) e riscos associados ao procedimento (necessidade de conversão para cirurgia aberta em 1 a cada 5 casos). A dissecação linfonodal seletiva baseada na retirada de linfonodo sentinela, para doentes clinicamente sem envolvimento nodal, confere informação prognóstica adicional.

A ressecção cirúrgica padrão deve visar margem distal livre de infiltração neoplásica, quando houver na peça operatória um limite de ressecção superior a 1,5 a 2,0 cm, com ressecção de no mínimo 15 linfonodos. A realização concomitante da ooforectomia pode ser reservada apenas para doentes menopausadas. Havendo suspeita de comprometimento de órgãos ou estruturas vizinhas à lesão, deve-se visar à ressecção completa em monobloco.

Extensa: O tratamento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido.

Opções terapêuticas por estágio clínico - Câncer de cólon

Estágio 0:

- » Excisão local ou polipectomia, com margens livres.
- » Ressecção segmentar do cólon, para lesões que não são passíveis de excisão local.

Estágio I:

- » Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Estágio II:

- » Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Quimioterapia adjuvante não é recomendada rotineiramente, podendo ser empregada para casos selecionados (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquema terapêutico com fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de sobrevida com a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe.

Estágio III:

- » Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.
- » Quimioterapia adjuvante com esquema terapêutico baseado em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida, quando comparados aos esquemas contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada:

- » Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica.
- » Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.
- » Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

Discutir o rastreamento do CCR.

Segundo Habr-Gama (2005), a **Associação Brasileira de Prevenção do Câncer de Intestino (ABRAPRECI)** preconiza 3 grupos de risco distintos: baixo, moderado e alto risco.

- baixo risco é formada por indivíduos com idade superior a 50 anos, sem outros fatores de risco para CCR.
 - moderado risco compõe-se de indivíduos com história familiar de CCR em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipos maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de CCR tratado com intenção curativa.
 - alto risco compreende os indivíduos com história familiar de CCR hereditário na forma de polipose adenomatosa familiar (PAF); CCR hereditário sem polipose (HNPCC); diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma de pancolite e colite esquerda.
- baixo e moderado risco recomendado pela ABRAPRECI consiste em

realização anual de pesquisa de sangue oculto nas fezes, seguida pela colonoscopia ou retossigmoidoscopia nos indivíduos com resultado positivo no primeiro exame.

O início do rastreamento para CCR deve ser a partir dos 50 anos.

As recomendações para indivíduos com parentes de 1º grau com CCR é que iniciem a prevenção aos 25 anos de idade ou dez anos antes da idade do surgimento do primeiro caso.

É recomendável que pessoas com história familiar de câncer, história prévia de neoplasia, principalmente de útero, ovário e mama ou problemas digestivos crônicos sejam submetidas a colonoscopia.

American Cancer Society (ACS) recomendam o início dos testes também na idade de 50 anos, através das seguintes opções:

pesquisa anual de sangue oculto nas fezes;

retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos;

pesquisa de sangue oculto nas fezes acrescida pela retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos;

enema opaco com duplo contraste de bário a cada cinco a dez anos

colonoscopia a cada dez anos.

Advisory Committee on Cancer Prevention in the European Union aconselham que o rastreamento se inicie na faixa etária compreendida entre 50 e 74 anos com a

pesquisa de sangue oculto nas fezes, reservando-se a colonoscopia para o seguimento de indivíduos com resultado de sangue oculto positivo.

Colégio Americano de Gastroenterologia recomenda o uso de qualquer um destes 4 testes de rastreamento para o CCR:

enema opaco,

pesquisa de sangue oculto nas fezes,

retossigmoidoscopia

colonoscopia.

Recomenda, ainda, a realização da pesquisa de sangue oculto nas fezes e/ou de retossigmoidoscopia; reservando-se a colonoscopia para indivíduos com resultados positivos desses exames iniciais de rastreio ou para aqueles indivíduos com alto risco para desenvolvimento de CCR.

Além disso, pessoas a partir de 50 anos também deveriam ser submetidas a colonoscopia como exame inicial de rastreio, na medida em que essa instituição considera que indivíduos pertencentes à faixa etária acima de 50 anos já possuam um risco moderado de desenvolvimento do CCR.

RESPOSTAS ESPERADAS – PROVA DISCURSIVA

FACULDADE/ÁREA DE ATUAÇÃO: MEDICINA / HABILIDADES MEDICAS (ÁREA 2)	
SEGUNDO TEMA SORTEADO: Hemorragia Digestiva Alta	– Item 4
<ul style="list-style-type: none">• Definição/ Conceito: Aquela que se origina no trato digestório até o ângulo de Treitz• Anatomia vascular (irrigação) de esôfago, estômago, duodeno• Epidemiologia: Mortalidade global é de 10%, abaixo de 60 anos e quando sem comorbidades é < 2%. As não varicosas (60%) são mais comuns que as varicosas (40%). A seqüência e úlcera peptica duodenal, varizes de esôfago, úlcera gástrica, lesões agudas de mucosa (AINE)• Classificação<ul style="list-style-type: none">a. Varicosasb. Nao Varicosas• Fatores de risco/Etiologia<ul style="list-style-type: none">a. Varicosas (hipertensão portal)b. Nao Varicosas<ul style="list-style-type: none">• úlcera péptica gastroduodenal (mais comum)• lesão aguda de mucosa gastroduodenal (AINE)• laceração aguda da transição esôfago-gástrica (Mallory-Weiss),• câncer gástrico• esofagites.• Causas mais raras de HDA estão relacionadas<ul style="list-style-type: none">a. lesões vasculares (angiodisplasias, fístula aorto-duodenal, lesão de Dieulafoy),b. pólipos,c. hemobilia,d. hemosucus pancreaticus (aneurisma ou pseudoaneurisma da artéria esplênica)• Fisiopatologia<ul style="list-style-type: none">a. Varicosas - rastreamento de varizes esôfago-gástricas é recomendado a todo paciente portador de cirrose hepática e visa ao diagnóstico precoce da hipertensão portal, permitindo a adoção de medidas de profilaxia primária de hemorragia varicosa. A hemorragia consequente à ruptura de varizes esofagianas (VE) e/ou gástricas (VG) é a principal complicação da hipertensão portal e cursa ainda com expressiva mortalidade.b. Não varicosas<ul style="list-style-type: none">• H pylori• AINE• Quadro clínico: Habitualmente, a HDA expressa-se por hematêmese e/ou melena, enquanto a enterorragia é a principal manifestação da HDB. No entanto, HDA de grande vulto pode produzir enterorragia, da mesma forma que lesões baixas, do cólon direito ou delgado terminal podem manifestar-se com melena. Avaliar palidez, PA, FC, exame proctológico e mensurarão de perda sanguínea• Laboratorio: Hb/Ht, Plaquetas e coagulograma• Diagnóstico<ul style="list-style-type: none">a. Clínicob. Imagem<ul style="list-style-type: none">• Endoscopia Digestiva Alta (classificação segundo Forrest)• Tomografia computadorizada• Angiografia• Diagnóstico diferencial<ul style="list-style-type: none">a. Todas as causas de HDAb. Hemorragia digestiva baixa• Prevenção<ul style="list-style-type: none">a. Cuidado no uso AINEb. Prevenção de cirrose (etilismo, hepatites – vacinação)c. Tratamento do H pylori• Tratamento<ul style="list-style-type: none">a. Procedimentos<ul style="list-style-type: none">• Endoscópicos<ol style="list-style-type: none">1. Métodos de injeção ou ligadura elástica (varicosa)2. adrenalina com ou sem solução hipertônica,3. eletrocoagulação monopolar e bipolar,4. mecânica – clip, laser ou combinação dos métodos• Angiografia<ol style="list-style-type: none">1. Embolização2. Tips (shunt transjugular)• Balão para tamponamento (Sengstaken-Blake-Morr)• Cirúrgicosb. Tratamento das complicações<ul style="list-style-type: none">• Reposição volêmica	

- **Drogas vasoativas**
- **Transfusão**
- **Farmacológica**
 - Medicação inibidores da secreção ácida
 - Tratamento do H pylori