



Bianca Rosa Viana Freitas

**PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES PELO MÉTODO IMUNOQUÍMICO.
COMPARAÇÃO COM OS ACHADOS DA COLONOSCOPIA NA DETECÇÃO DE
ADENOMAS AVANÇADOS E DO CÂNCER COLORRETAL**

Campinas

2013



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

Bianca Rosa Viana Freitas

Pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico. Comparação com os achados da colonoscopia na detecção de adenomas avançados e do câncer colorretal

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP para a obtenção do título de Mestre em Ciências, área de concentração em Clínica Médica.

Orientadora: Maria Aparecida Mesquita

Esse exemplar corresponde a versão final da dissertação defendida por Bianca Rosa Viana Freitas, e orientada pela Prof^a Dra Maria Aparecida Mesquita

Orientadora

Campinas
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F884p Freitas, Bianca Rosa Viana, 1979-
Pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico :
comparação com os achados da colonoscopia na detecção de adenomas
avançados e do câncer colorretal / Bianca Rosa Viana Freitas. – Campinas, SP :
[s.n.], 2013.

Orientador: Maria Aparecida Mesquita.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Programas de rastreamento. 2. Neoplasias colorretais. 3. Pólipos
adenomatosos. 4. Sangue oculto. I. Mesquita, Maria Aparecida, 1956-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Immunochemical fecal occult blood test for detection of advanced
colonic adenomas and colorectal câncer : comparison with colonoscopy results

Palavras-chave em inglês:

Mass screening

Colorectal neoplasm

Adenomatous polyps

Occult blood

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Clínica Médica

Banca examinadora:

Maria Aparecida Mesquita [Orientador]

Wellington Monteiro Machado

Jose Murilo Robilotta Zeitune

Data de defesa: 27-09-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

BIANCA ROSA VIANA FREITAS

ORIENTADORA: PROF. DR. MARIA APARECIDA MESQUITA

MEMBROS:

1. PROF. DR. MARIA APARECIDA MESQUITA M. Mesquita
2. PROF. DR. WELLINGTON MONTEIRO MACHADO W. Machado
3. PROF. DR. JOSE MURILO ROBILOTTA ZEITUNE J. M. Robilotta

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27 de setembro de 2013

À minha pequena Sofia

Agradecimentos

A Deus pela luz para achar os meus caminhos e a coragem e força para conseguir atingi-los.

À minha orientadora, Dra Maria Aparecida Mesquita, pela grande ajuda e amizade.

Ao meu marido, Nairo José, pelo companheirismo e por ter feito todos os meus esforços parecerem mais simples.

Aos meus pais, Lenival e Sônia, e aos meus irmãos, Fábio e Bruna, pelo carinho e força e por fazer da palavra família a mais importante de todas.

Aos meus sogros, Nairo e Liriane, pelo carinho com que me receberam na sua família.

Aos meus amigos, residentes da Gastroclínica- Unicamp, em especial a Juliana, Alexandre e Marlone, pela ajuda no trabalho e pela grande amizade.

À Célia, do Laboratório de Gastroenterologia do Gastrocentro, pela realização do teste de sangue oculto e pela ajuda sempre que lhe foi solicitada.

À Dra Rita Barbosa de Carvalho, da patologia do Gastrocentro, por ter me ajudado a entender melhor a descrição microscópica das lesões.

A toda a equipe da Endoscopia do Gastrocentro (médicos, enfermeiros, técnicos, recepcionistas, etc) pelo aprendizado e ajuda constante.

Aos professores da Gastroenterologia da Unicamp, pela excelente residência de Gastroenterologia e por terem me estimulado à realização desse mestrado.

Resumo

O câncer colorretal (CCR) tem uma alta mortalidade, que pode ser diminuída com o rastreamento da população de risco médio a partir dos 50 anos de idade. Além da detecção precoce do CCR, é importante que os métodos de rastreamento identifiquem a presença de adenomas avançados.

Um dos procedimentos recomendados para o rastreamento populacional é a pesquisa de sangue oculto nas fezes, realizada anualmente. O método tradicional para essa pesquisa é o teste do guáiac. Entretanto, esse método tem uma sensibilidade relativamente baixa para detectar o CCR, e muito baixa para detectar os adenomas avançados. Além disso, exige dos pacientes várias restrições dietéticas e medicamentosas.

Mais recentemente, os dados da literatura têm sugerido que o método imunoquímico de pesquisa do sangue oculto fecal é uma alternativa mais eficaz que o teste do guáiac, com a vantagem de não demandar restrições dietéticas para a sua realização. Entretanto, existem ainda discordâncias entre os autores quanto à acurácia do método. Além disso, na maior parte dos estudos os pacientes com resultados negativos para a pesquisa do sangue oculto fecal não foram submetidos à colonoscopia, o que impede a determinação da sensibilidade e especificidade do teste. No Brasil ainda não existem estudos com grandes casuísticas para avaliar o desempenho desse método na detecção do CCR e de adenomas avançados.

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a sensibilidade e a especificidade da pesquisa do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico na detecção do CCR e de adenomas avançados em comparação com os achados da colonoscopia.

A população de estudo foi constituída pelos pacientes com agendamento para o exame de colonoscopia no Gastrocentro entre julho de 2009 e julho de 2010. Foi solicitado que trouxessem uma amostra de fezes no dia da reunião de orientação sobre o exame de colonoscopia, realizada sete dias antes da realização do exame.

Ao final, 302 pacientes realizaram os dois exames, sendo 64,2% do sexo feminino e 35,8% do sexo masculino, com idade de 56 ± 14 anos. As principais indicações para a

colonoscopia foram: seguimento pós-cirúrgico de pacientes com CCR, alteração do hábito intestinal e seguimento de pólipos.

Quanto aos resultados da colonoscopia, o exame não demonstrou nenhuma anormalidade em 52% dos pacientes, enquanto que o principal achado foi a presença de pólipos em 24,5% dos pacientes. Nove (3%) pacientes apresentaram CCR e 11 (15%) apresentaram adenomas avançados.

A comparação com os dados da colonoscopia mostrou que a pesquisa do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico apresentou sensibilidade de 88,9% para detectar o CCR e de 63,6% para os adenomas avançados. A especificidade do teste tanto para CCR quanto para adenomas avançados foi de 87,6 %.

Em conclusão, a pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico apresentou uma boa sensibilidade e especificidade para a detecção das neoplasias avançadas na população estudada, indicando que esse método pode ser um instrumento útil para os futuros programas de rastreamento no Brasil.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) has a high mortality, which can be reduced through the screening of average-risk population beginning at age 50 years. In addition to the early detection of CRC, it is important that screening methods to identify the presence of advanced adenomas.

One of the recommended procedures for population screening is the fecal occult blood test held annually. The traditional method for this research is the guaiac test. However, this method has a relatively low sensitivity for detecting CRC and very low to detect advanced adenomas. In addition, the test requires dietary and medication restrictions.

More recently, data from the literature have suggested that the immunochemical fecal occult blood test is a more effective alternative to the guaiac test, with the advantage that it does not require dietary restrictions. However, there are still disagreements among authors regarding the accuracy of the method. Furthermore, in most studies the patients with negative results for the fecal occult blood test did not undergo colonoscopy, and therefore sensitivity and specificity could not be calculated. In Brazil there are no studies with large samples to assess the accuracy of this method.

Therefore the aim of this study was to evaluate the sensitivity and specificity of the immunochemical fecal occult blood test for the detection of CRC and advanced adenomas compared with the findings of colonoscopy.

The study population was composed of patients scheduled for colonoscopy at Gastrocentro-Unicamp between July 2009 and July 2010. Patients were asked to bring a stool sample on the day of the educational session about colonoscopy, which takes place one week before the exam.

At the end, 302 patients underwent both examinations, 64.2% were female and 35.8% male, with mean age 56 ± 14 years. The main indications for colonoscopy were: postoperative follow-up of patients with RCC, changes in bowel habits and follow-up of polyps.

Regarding the results of the colonoscopy examination, no abnormality was found in 52% of patients, whereas the main finding was the presence of polyps in 24.% of patients. Nine (3%) of our patients had RCC, while 11 (15%) had advanced adenomas.

The comparison with the data of colonoscopy showed that the immunochemical fecal occult blood test had a sensitivity of 88.9% to detect CCR and 63.6% for advanced adenomas. The specificity of the test for both CCR and advanced adenomas was 87.6%.

In conclusion, the immunochemical fecal occult blood test showed good sensitivity and specificity for the detection of advanced neoplasia in our study population, indicating that this method can be a useful tool for future screening programs in Brazil.

Lista de Tabelas

PÁGINA

Tabela 1 - Fatores de risco e fatores protetores do câncer colorretal	22
Tabela 2 - Dados epidemiológicos dos 302 pacientes submetidos à colonoscopia e a pesquisa de sangue oculto nas fezes no período do estudo.....	41
Tabela 3 - Indicações da colonoscopia.....	42
Tabela 4 - Achados de colonoscopia.....	43
Tabela 5 - Características dos pólipos encontrados em 74 pacientes, considerando os de maior gravidade histológica.....	44
Tabela 6 - Dados demográficos e indicações das colonoscopias nos pacientes com CCR.....	45
Tabela 7 – Características dos CCR.....	46
Tabela 8 - Comparação dos dados demográficos e clínicos entre os pacientes com CCR e aqueles com colonoscopia normal.....	47
Tabela 9 - Comparação entre os dados dos pacientes com sangue oculto positivo x sangue oculto negativo.....	49
Tabela 10 – Performance da PSO pelo método imunoquímico para a detecção do CCR e de adenomas avançados	52
Tabela 11 - Resultados da PSO nos pacientes com adenomas avançados.....	53

Tabela 12 - Exemplos de estudos que a avaliaram a performance da PSO pelo método imunológico para a detecção do CCR57

Tabela 13 - Exemplos de estudos que a avaliaram a performance da PSO pelo método imunológico para a detecção do adenoma avançado58

Lista de figuras

	PÁGINA
Figura 1 - Classificação macroscópica de câncer de cólon	23
Figura 2 - Classificação histológica dos pólipos	26
Figura 3 - Teste imunológico para pesquisa de sangue oculto fecal	37
Figura 4 - Fluxograma dos pacientes agendados para o estudo	40
Figura 5 - Relação entre o tamanho dos pólipos e positividade da PSO *p<0,05.....	48
Figura 6 - Relação entre o número de pólipos e a positividade da PSO (*p<0,05).....	50
Figura 7 - Relação entre os achados da colonoscopia e a positividade da PSO (*p<0,05).....	50

Listas de Abreviaturas

CCR	Câncer colorretal
PAF	Polipose adenomatosa familiar
CNI	Instabilidade cromossômica
MSI	Instabilidade de microsatélite
CIMP	Fenótipo metilador das ilhotas de CPG
CPG	Região promotora do gene rico em citosina fosfoguanina
LST	Lesão de crescimento lateral
gFOBT	Método de Guáiacó
FIT	Método Imunoquímico
PSO	Pesquisa de sangue oculto fecal
DII	doença inflamatória intestinal
F	Feminino
M	Masculino
Av	Adenoma avançado
Neo	Neoplasia

Sumário

	PÁGINA
Resumo	8
Abstract	11
1. Introdução	20
1.1 Câncer colorretal.....	21
1.1.1 Epidemiologia.....	21
1.1.2 Classificação macroscópica.....	22
1.1.3 Classificação microscópica.....	23
1.1.4 Carcinogênese.....	24
1.2 Pólipos adenomatosos.....	25
1.3 Rastreamento do câncer colorretal.....	27
1.3.1 Pesquisa de sangue oculto nas fezes.....	29
1.3.1.1 Método de Guáico.....	29
1.3.1.2 Método Imunoquímico.....	30
2. Objetivos.....	32
3. Casuística e métodos.....	34
3.1 Pacientes.....	35
3.2 Critérios de inclusão.....	35
3.3 Critérios de exclusão para a análise estatística.....	35
3.4 Pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico.....	36
3.5 Avaliação clínica.....	37
3.6 Colonoscopia.....	37
3.7 Histologia.....	38
3.8 Análise estatística.....	38
3.9 Aspectos éticos.....	38

4. Resultados.....	39
4.1 Características clínico-epidemiológicas dos pacientes.....	41
4.2 Indicações de colonoscopia.....	41
4.3 Achados da colonoscopia.....	42
4.3.1 Pólipos	43
4.3.2 Câncer.....	44
4.3.3 Comparação entre os pacientes com CCR e aqueles com colonoscopia normal.....	46
4.4 Pesquisa do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico.....	47
4.4.1 Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da PSO pelo método imunoquímico para a detecção do CCR e dos adenomas avançados.....	51
5. Discussão.....	54
6. Conclusões.....	60
7. Referências bibliográficas.....	62
8. Apêndices.....	71

1. Introdução

1.1 – Câncer colorretal

1.1.1 – Epidemiologia

O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia mais comum nos homens e a segunda nas mulheres. Entre os diversos tipos de neoplasia em todo o mundo é a segunda causa de mortalidade (1-3). Oitenta a noventa por cento dos casos ocorrem após os 50 anos de idade e o risco tende a aumentar com o passar dos anos (4).

A incidência e a mortalidade no Brasil variam entre as regiões, sendo mais altas na região Sul e Sudeste. Na região sudeste a incidência é de 22/100.000 nos homens e 23/100.000 nas mulheres. A mortalidade é de 9 a 11/100.000 habitantes (5,6). A sobrevida em cinco anos é de 90% quando a doença é localizada (sem metástase), 68% quando há metástase para linfonodos, e 10% quando há metástases à distância (2).

Segundo o estudo de Mendonça et al (7), que foi realizado em cinco capitais brasileiras, incluindo São Paulo, há uma tendência crescente e constante na mortalidade por CCR e isso, segundo os autores, provavelmente se deve à maior sobrevida da população, mudanças de hábitos alimentares e ausência de programas de rastreamento.

O CCR pode ser dividido em: esporádico, quando o paciente não possui histórico familiar, e que corresponde a cerca de 80% das neoplasias colorretais, e o câncer hereditário, que corresponde a 10 a 20% dos casos (8). Dentre as formas hereditárias, as mais comuns são o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), classicamente denominado síndrome de Lynch, e a polipose adenomatosa familiar (PAF).

Na tabela 1 estão descritos os principais fatores de risco para CCR e os fatores considerados protetores contra essa neoplasia (4). A história familiar de CCR, a presença de PAF e as doenças inflamatórias intestinais são consideradas fatores de risco importante para essa neoplasia. Além desses, são também incluídos a idade, fatores dietéticos (ingestão de carnes vermelhas e gorduras animais, baixa ingestão de frutas e vegetais, consumo excessivo de álcool) e tabagismo. Por outro lado, a prática de atividade física

regular e o uso de AAS e de anti-inflamatórios não esteroidais parecem estar associados com um risco mais baixo de desenvolvimento da doença (5,9,10).

Tabela 1. Fatores de risco e fatores protetores contra o câncer colorretal.

Fatores de risco	Fatores protetores
Parentes de primeiro grau com câncer colorretal	Baixa ingestão de carnes vermelhas e gorduras
Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)	Atividade física regular
Doença inflamatória intestinal	Evitar álcool e tabagismo
Idade > 50 anos	Consumo de frutas e vegetais
	Uso de AAS e AINEs

1.1.2 – Classificação Macroscópica

De acordo com a classificação de Borrmann o CCR é classificado em quatro tipos, conforme mostra a figura 1:

- Tipo 1: lesão polipóide.
- Tipo 2: Lesão ulcerada com bordas elevadas.
- Tipo 3: lesão ulcero- infiltrativa.
- Tipo 4: lesão difusamente infiltrativa.

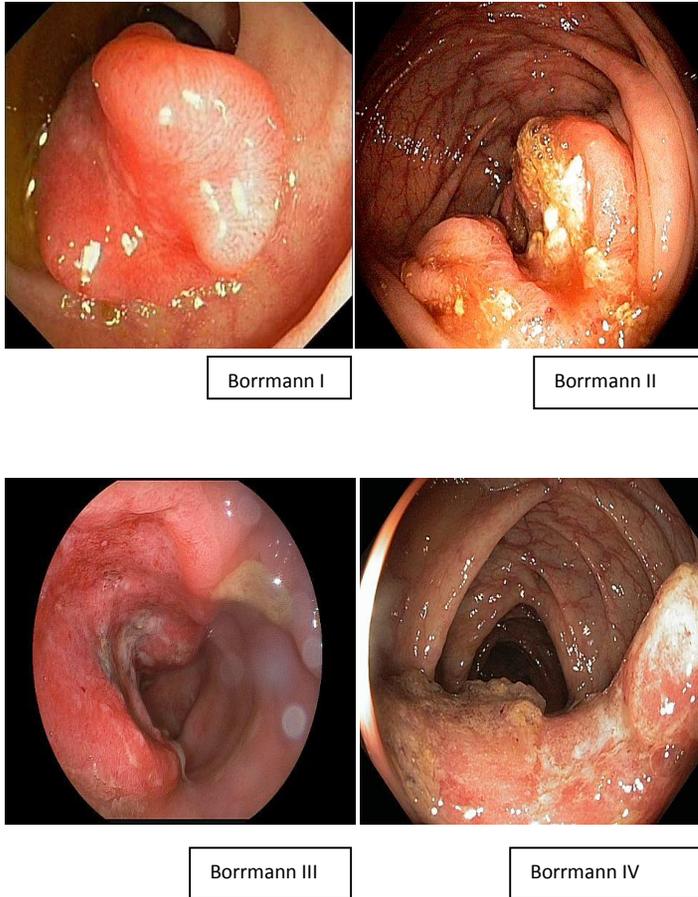


Figura 1: Classificação macroscópica de Borrmann para o CCR

1.1.3 – Classificação Microscópica

Mais do que 90% dos casos de CCR são adenocarcinomas originários do epitélio da mucosa colorretal. Os demais incluem: tumores neuroendócrinos, tumores de células escamosas e carcinomas indiferenciados, entre outros. Os adenocarcinomas, por sua vez, são classificados em bem diferenciado (>95% do tumor tem formação glandular), moderadamente diferenciado (50-95% de formação glandular) e pouco diferenciado (é na sua maioria sólido, com < 50% de formação glandular). A literatura mostra que a maioria dos adenocarcinomas é do tipo moderadamente diferenciado (70%). Do restante, 10% são considerados bem diferenciados e 20% pouco diferenciados (11).

1.1.4 – Carcinogênese

De acordo com a literatura atual, O CCR, tanto o esporádico como o hereditário, resultam de uma série de alterações neoplásicas relacionadas com um acúmulo de alterações moleculares genéticas e epigenéticas (11). Na maior parte dos casos essas alterações ocorrem na sequência clássica adenoma-carcinoma. O CCR pode também evoluir a partir da transição de pólipos serrilhados, de acordo com as seguintes sequências:

- Pólipo hiperplásico- adenoma serrilhado- adenocarcinoma serrilhado (cólon esquerdo)
- Pólipo hiperplásico-lesão serrilhada séssil-adenoma serrilhado-adenocarcinoma, que frequentemente é do tipo mucinoso (cólon direito)

As principais mutações genéticas na carcinogênese colorretal incluem: inativação dos genes supressores de tumor, como APC e p53, e de genes de reparo MMR (principalmente MLH1 e MSH2); e a ativação de oncogenes como KRAS e BRAF. Outra alteração é a instabilidade de microsatélite devido à inibição dos genes de reparo MMR, através da hipermetilação nas ilhotas CpG.

Em uma revisão recente foi ressaltada a participação de pelo menos três mecanismos moleculares pelos quais os eventos genéticos e epigenéticos podem levar ao CCR: instabilidade cromossômica (CIN), relacionada frequentemente com mutações da APC; instabilidade de microsatélite (MSI); e a hipermetilação nas ilhotas CpG (CIMP). Embora possa haver sobreposição desses fatores em um único câncer, o mecanismo dominante tem associações clínicas distintas, incluindo o tipo de lesão precursora benigna (12). Os autores sugeriram ainda a classificação das anormalidades moleculares no CCR em cinco grupos:

Grupo 1: CIMP alto, MSI alto, metilação de MLH1, mutação BRAF, estabilidade cromossômica – frequentemente associado com o pólipo séssil-serrilhado (pólipos hiperplásicos, lesões sésseis serrilhadas e adenomas serrilhados): 12 % dos casos.

Grupo 2: CIMP alto, metilação parcial do MLH1, mutação BRAF, estabilidade cromossômica, MSS ou baixo MSI – associados com pólipos serrilhados: 8%.

Grupo 3: CIMP baixo, mutação KRAS, metilação MGMT, CIN, MSS ou baixo MSI— associados com adenoma tubular ou túbulo-viloso ou com pólipos serrilhados: 20%.

Grupo 4: CIN, MSS, CIMP negativo – com origem nos adenomas convencionais: 57%.

Grupo 5: Síndrome de Lynch, devido a mutação herdada no gene MMR; ou MSI alto, CIMP negativo, mutação no BRAF negativa, estabilidade cromossômica – com origem em adenomas convencionais ou raramente em adenoma serrilhado: 3%.

1.2- Pólipos adenomatosos

Pólipo é qualquer lesão elevada, originária do epitélio, que faz proeminência para a luz do órgão (13). Os pólipos colorretais podem ser isolados (esporádicos), com alta prevalência na população acima da 5ª década de vida, ou múltiplos (hereditários ou não). A maioria localiza-se no cólon esquerdo e no reto (14).

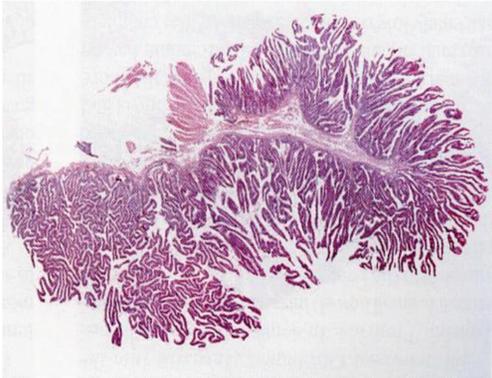
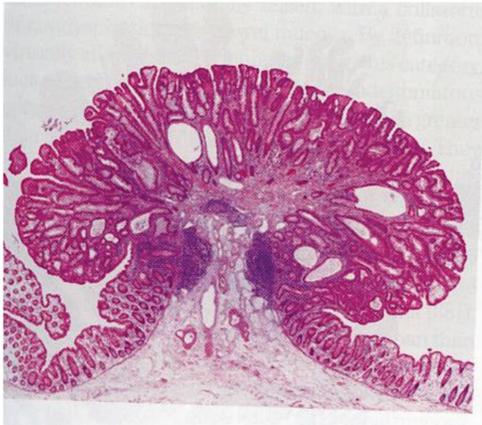
Macroscopicamente os pólipos são divididos em sésseis (base larga), semi-pediculados (base de implantação intermediária), pediculados (base de implantação estreita e longa) e LST (lesão de crescimento lateral).

Microscopicamente os pólipos colorretais são divididos entre neoplásicos e não neoplásicos. Dentre os não neoplásicos os mais comuns são os hiperplásicos, com prevalência em torno de 20-40% da população adulta. Esses pólipos são assintomáticos e predominam no cólon distal e reto, podendo ser únicos ou múltiplos. Outro tipo de pólipo não neoplásico é o pólipo inflamatório ou pseudopólipo, que nada mais é do que a uma lingueta de mucosa normal em meio à ulceração devido a algum tipo de agressão à mucosa (13,14).

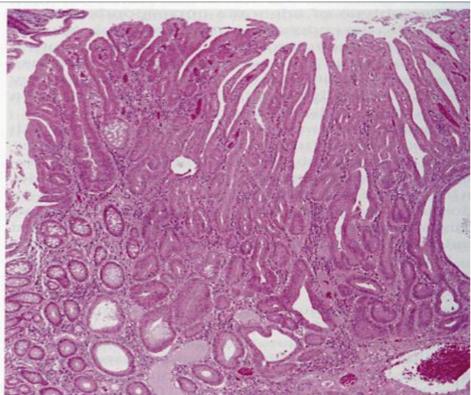
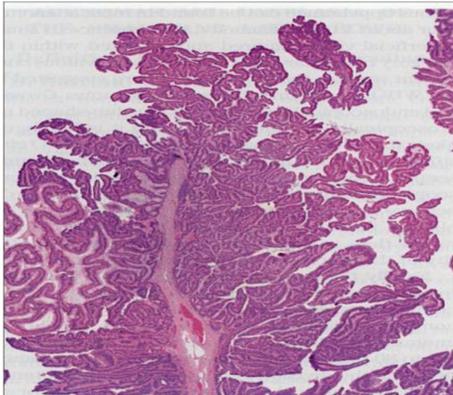
Dentre os pólipos neoplásicos o mais comum é o adenoma, que é considerado uma displasia intraepitelial segundo a Organização Mundial de Saúde (15). Histologicamente os

adenomas são divididos em: Tubular – mais frequente, tem um padrão organizado; Viloso – maior potencial maligno, apresenta um padrão mais frondoso; Túbulo-Viloso – possui componente tubular e viloso (figura 2)

Adenoma tubular



Adenoma viloso



Adenoma túbulo-viloso

Figura 2. Classificação histológica dos pólipos

Devido ao maior risco de pólipos adenomatosos levarem ao CCR, a sua detecção e remoção diminui substancialmente o risco de aparecimento dessa neoplasia (16). Os adenomas com maior potencial de malignidade, também chamados de adenomas avançados, são aqueles com tamanho maior do que 1 cm, com componente viloso ou túbulo-viloso ou com displasia de alto grau (16-18).

Na classificação de pólipos estão ainda incluídos os pólipos serrilhados, caracterizados pela arquitetura serrilhada do compartimento epitelial. Este grupo de lesões inclui o pólipo hiperplásico serrilhado, o pólipo séssil serrilhado, o adenoma séssil serrilhado e o tradicional adenoma serrilhado. Segundo a literatura recente, essas lesões apresentam potencial de evolução para adenocarcinoma (11).

É sabido que a sequência adenoma-carcinoma leva em torno de 10 anos para acontecer, o que propicia um período suficientemente longo para prevenção desta neoplasia (1,8,20,21). Essa é, portanto a base para os programas de rastreamento do CCR.

1.3 – Rastreamento do CCR

A diminuição da incidência e da mortalidade do CCR está relacionada com a redução da exposição aos fatores de risco e ao rastreamento com detecção precoce das lesões (13,22-25). Por rastreamento entende-se a aplicação de provas simples, de fácil execução em grande massa populacional, com o objetivo de selecionar indivíduos que, ainda que assintomáticos, devem se submeter a métodos mais específicos e de maior complexidade para a possível detecção de adenomas e de câncer precoce (1). O objetivo do rastreamento é a redução da mortalidade, sendo que o teste ideal seria aquele de baixo custo, menos invasivo e com alta sensibilidade e especificidade.

Em 2008, as recomendações para o rastreamento para a detecção precoce de pólipos adenomatosos e do CCR em populações de risco médio para essa neoplasia foram atualizadas em um consenso que reuniu as posições dos Colégios Americanos de Gastroenterologia, de Endoscopia e de Radiologia (2). Em 2012 o Colégio Americano de

Medicina revisou os principais consensos sobre esse tópico, inclusive o acima citado, estabelecendo as recomendações descritas abaixo (26):

Adultos da população geral, que não apresentam as condições de alto risco para o CCR devem iniciar o rastreamento com 50 anos de idade, com uma das seguintes opções:

- 1)** pesquisa anual de sangue oculto nas fezes (métodos do guáiaco ou imunoquímico);
- 2)** pesquisa do DNA fecal, com periodicidade ainda não determinada;
- 3)** retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos;
- 4)** colonoscopia a cada 10 anos;
- 5)** enema opaco a cada 5 anos;
- 6)** colonografia por tomografia computadorizada a cada 5 anos ou
- 7)** pesquisa de sangue oculto nas fezes anual associada à retossigmoidoscopia a cada 5 anos.

Dentre as opções de rastreamento a escolha deve ser baseada no risco individual, na preferência pessoal e no acesso aos métodos listados acima (27-29).

A colonoscopia é atualmente o método de maior acurácia para a detecção de pólipos e do CCR (sensibilidade de 90%, especificidade de 98%), uma vez que permite a visualização de todo o cólon e do reto, além de propiciar a realização de biópsias e de polipectomia. Porém, é um exame invasivo, operador-dependente, de custo elevado, havendo ainda os riscos inerentes ao método.

A retossigmoidoscopia flexível não necessita de uma preparação como a da colonoscopia, é realizada sem sedação, sendo mais rápida e mais barata do que a colonoscopia, mas tem a desvantagem de só permitir a visualização do reto e do sigmóide.

O exame radiológico dos cólons (enema opaco com duplo contraste) tem sensibilidade de 85-97%, apresenta baixo custo, não necessita sedação, examina todo o cólon e reto, mas é menos sensível do que a colonoscopia, além de ser desconfortável para alguns pacientes,

e de também exigir preparo dos cólons. Na evidência de lesões, também demanda a realização de colonoscopia.

A colonografia por tomografia computadorizada, ou colonoscopia virtual, é uma técnica mais recente que apresenta sensibilidade entre 85 e 93% e especificidade em torno de 97%. Permite o exame de todo o cólon, e é um procedimento mais rápido do que a colonoscopia, mas é desconfortável devido à insuflação dos cólons, necessita de preparação do cólon, é operador-dependente e tem custo elevado. Na presença de lesões, requer a realização da colonoscopia (18).

O teste do DNA fecal é um teste não invasivo, de custo elevado, com sensibilidade entre 52-91% e especificidade de 93-97% (30,31). É baseado na presença de alteração do DNA na sequência adenoma-carcinoma. Não necessita da preparação do intestino nem de restrição dietética, mas requer no mínimo 30g de fezes para um estudo adequado. Se positivo, deve-se realizar colonoscopia. A frequência de exames para o rastreamento ainda não foi determinada.

1.3.1 – Pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSO)

Os dois principais métodos disponíveis para a pesquisa de sangue oculto nas fezes são o método do guáiacos e o método imunoquímico.

1.3.1.1 – Método do Guáiacos

O método do guáiacos é o mais estudado e o mais utilizado na prática clínica. Este é um método colorimétrico, baseado na oxidação do guáiacos catalisada pela ação da peroxidase presente na hemoglobina, produzindo a cor azul.

Esse exame apresenta custo relativamente baixo, mas tem algumas desvantagens, já que reage com a hemoglobina humana e animal, além de ser sensível à peroxidase proveniente de alimentos. Isso exige uma dieta rigorosa por 72 horas antes da coleta das fezes, com restrição de carnes vermelhas e de alguns vegetais e frutas, como brócolis,

couve-flor, espinafre, tomates e bananas (32,33). Além disso, devem-se evitar medicamentos ou suplementos alimentares contendo ferro. A não observância dessas restrições pode levar a resultados falso-positivos do teste. Outra desvantagem do teste é que ele pode ser positivo na presença de sangramento do trato gastrointestinal superior, que pode ser causado pela ingestão de álcool, anti-inflamatórios não esteroidais e aspirinas. Esses medicamentos devem então ser suspensos sete dias antes da realização do teste.

A sensibilidade do teste do guáico varia na literatura entre 30 a 79%, enquanto a especificidade está entre 96 e 98%, desde que sejam observadas as restrições mencionadas acima (18,28,32-36).

1.3.1.2 – Método Imunoquímico

O método imunoquímico para a PSO foi desenvolvido mais recentemente (32,37-39). Esses testes usam anticorpos específicos contra a hemoglobina humana ou outros componentes do sangue, como a globina, não havendo a necessidade de restrições de dieta ou de medicamentos antes da realização do exame. Além disso, o teste não é sensível ao sangramento do tubo digestivo alto, porque reage somente com a globina não degradada da hemoglobina humana. Essa técnica é capaz de detectar até 0,006 miligramas de hemoglobina humana por grama de fezes, enquanto que o limite de detecção do teste do guáico é de 0,3 g de hemoglobina. Portanto, o teste imunoquímico diminui a possibilidade de resultados falso-negativos associados com sangramentos de pequeno volume.

Embora o uso do método imunoquímico esteja implementado em programas de rastreamento do CCR em vários países, poucos estudos compararam a performance do teste em relação aos achados da colonoscopia, uma vez que na maior parte dos estudos apenas os pacientes com resultados positivos para o teste foram submetidos ao exame colonoscópico. Nos estudos em que o método foi comparado com a colonoscopia, a sensibilidade para a detecção do CCR variou entre 56% e 100%, enquanto a especificidade atingiu 97% (34,40-43). Com relação à acurácia desse teste para a detecção de adenomas

avanzados, não existem ainda estudos suficientes na literatura. Em um trabalho recente realizado na Holanda, a sensibilidade do método para detectar essas lesões foi de 35% (44).

Os estudos que compararam o método imunológico com o teste do guáico demonstraram uma maior sensibilidade do método imunológico para a detecção do CCR e também dos adenomas avançado (45-48).

Existem muito poucos dados sobre o uso do método imunológico no Brasil. Um único estudo com 67 pacientes submetidos à colonoscopia mostrou sensibilidade de 76,5% e especificidade de 66% (49). Entretanto a análise considerou os achados de adenomas, CRC e doença inflamatória intestinal em conjunto, não havendo dados para cada uma delas, nem sobre as características do teste utilizado.

2. Objetivos

Os objetivos desse estudo foram:

1. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da pesquisa do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico na detecção de adenomas avançados e do câncer colorretal, em comparação com os achados da colonoscopia.

2. Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes submetidos à colonoscopia no Gastrocentro-Unicamp e os principais achados do exame nesses pacientes.

3. Casuística e Métodos

3.1 – Pacientes

A população do estudo foi constituída pelos pacientes submetidos ao exame de colonoscopia no Gastrocentro-Unicamp entre julho de 2009 e julho de 2010.

Duas semanas antes da data agendada para a colonoscopia era solicitado aos pacientes, por contato telefônico, que trouxessem uma amostra de fezes no dia da reunião para a entrega do preparo da colonoscopia. Essa reunião, que é realizada uma semana antes do exame colonoscópico, é conduzida por uma enfermeira do Gastrocentro, que além de entregar o preparo do exame, fornece explicações sobre o mesmo.

Todos foram orientados a coletar as fezes em uma só amostra em tubo limpo e seco. Restrições na dieta não foram necessárias, mas o uso de álcool e aspirinas foi suspenso 48 horas antes do teste. Os pacientes eram também orientados a não realizarem a coleta das fezes durante e após três dias do período menstrual, ou caso apresentassem sangramento na urina.

3.2- Critérios de inclusão

Foram inicialmente incluídos todos os pacientes com agendamento do exame de colonoscopia no período descrito acima e que realizaram os dois exames, ou seja, a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia.

3.3- Critérios de exclusão

- Sangramento macroscópico
- Colonoscopia incompleta, sem progressão até o ceco.
- Doença inflamatória intestinal em atividade.

3.4 - Pesquisas do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico

A pesquisas do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico foi realizada com o teste "Feca-Cult One Step" (*Alamar Tecno Científica Ltda*), que é um teste imunocromatográfico rápido para a determinação qualitativa de hemoglobina humana nas fezes. A sensibilidade analítica do teste, segundo o fabricante, é de 200 ng Hb/ml. O exame foi realizado no Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia do Gastrocentro.

- *Princípio do teste:*

A amostra fecal é coletada e preparada para o teste usando um tubo coletor, sendo então adicionada diretamente ao dispositivo. A amostra se mistura com o anti-hHb conjugado de cor, na membrana teste, formando um complexo antígeno-anti-hHb-corante que migra pelo dispositivo. Traços fecais, agora na forma de um complexo anticorpo, são capturados na área teste pelos anticorpos anti-hHb imobilizados. O complexo-corante capturado se torna visível como uma faixa rosa azulada que indica que foi detectada a hemoglobina humana. Há um controle no próprio dispositivo que aparece como uma faixa rosa-azulada na área controle dentro de cinco minutos do período teste.

A pesquisa de sangue oculto foi considerada positiva quando apareceram duas faixas rosa-azuladas: uma na janela teste e outra na janela-controle. O teste foi considerado negativo quando uma faixa rosa-azulada apareceu na janela controle e não apareceu na janela teste (figura 3). Foi considerado inválido quando não apareceu a faixa rosa-azulada na janela controle.



Figura 3. Teste imunológico para pesquisa de sangue oculto fecal, com resultado positivo (direita) ou negativo (esquerda).

3.5 - Avaliação clínica

No dia da colonoscopia, foi preenchido um questionário (Apêndice 1), contendo os dados clínico-epidemiológicos dos pacientes.

3.6- Colonoscopia

Para a realização da colonoscopia foi realizada sedação com dolantina e/ou midazolam em todos os pacientes. Os exames foram realizados pela equipe de endoscopia do Gastrocentro/ Unicamp, formada por residentes supervisionados e por médicos endoscopistas e proctologistas. Todos os pólipos encontrados foram retirados e encaminhados para análise histológica. Os resultados da colonoscopia foram avaliados quanto à presença, número e localização dos pólipos e de outras lesões colorretais. Os endoscopistas não eram informados sobre o resultado da pesquisa de sangue oculto nas fezes.

3.7 - Histologia

A avaliação histológica das lesões biopsiadas foi realizada no serviço de Anatomia Patológica do Gastrocentro/Unicamp. Os pólipos foram classificados como não neoplásicos (hiperplásicos e/ ou inflamatórios) e neoplásicos (adenomas) sendo estes divididos em tubular, viloso ou túbulo-viloso e classificados quanto ao grau de displasia. Foram classificados como adenomas avançados aqueles com tamanho maior do que 1 cm, com componente viloso ou túbulo-viloso, ou com displasia de alto grau. Consideraram-se como neoplasia invasiva os casos com invasão de células malignas abaixo da muscular da mucosa.

3.8 - Análises estatísticas

A colonoscopia foi definida como padrão-ouro para o diagnóstico de adenomas avançados e de CCR. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da PSO pelo método imunoquímico foram calculadas separadamente para adenomas avançados e CCR. O teste de Qui quadrado foi utilizado para comparar as diferenças entre cada variável independente e os resultados da colonoscopia. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para variáveis numéricas. Todas as análises foram feitas utilizando o programa de SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.9 - Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-Unicamp, registro: 147/2010. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4. Resultados

No período do estudo foram agendadas 720 colonoscopias. Entretanto, o contato telefônico para a solicitação da pesquisa de sangue oculto nas fezes foi possível para apenas 470 pacientes, mesmo depois de repetidas tentativas. Dentre estes, 384 trouxeram as fezes na data marcada. Desse grupo, foram excluídos 12 pacientes que não realizaram a colonoscopia e 10 pacientes em que a colonoscopia foi incompleta, não atingindo o ceco. Ao final, 362 pacientes realizaram a pesquisa do sangue oculto e a colonoscopia (figura 4). Destes, foram ainda excluídos mais 60 pacientes, sendo 25 portadores de doença inflamatória intestinal em atividade e 35 com sangramento macroscópico nas fezes. O grupo total estudado foi, portanto composto por 302 pacientes.

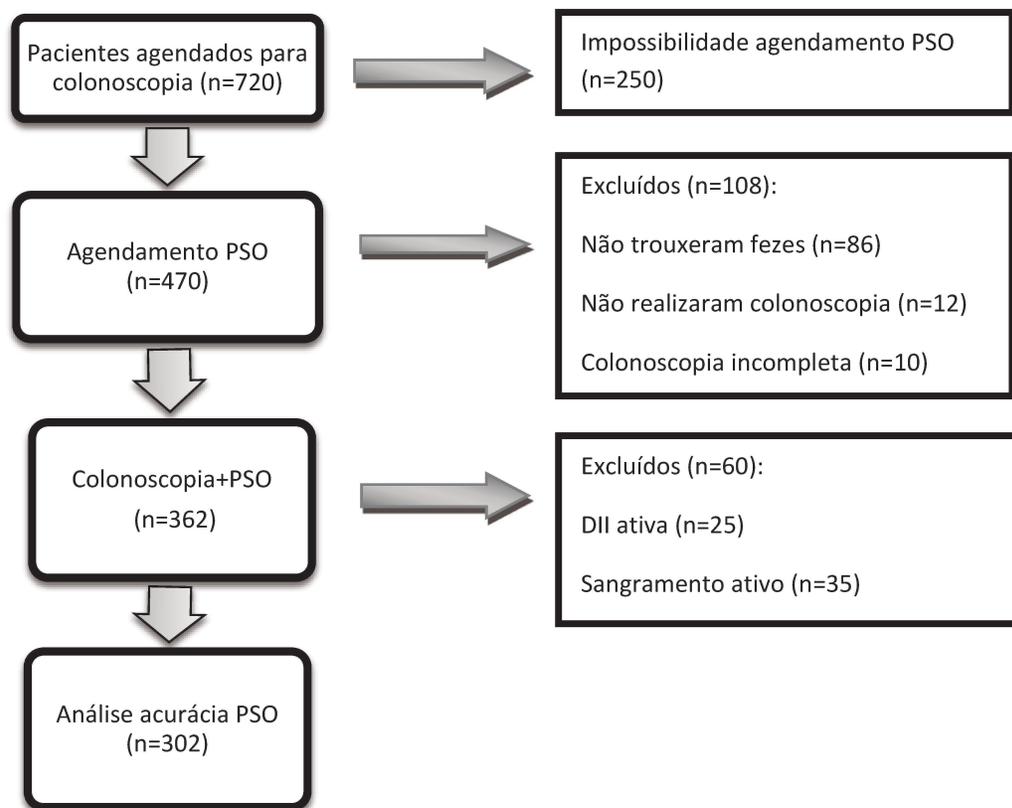


Figura 4 - Fluxograma dos pacientes agendados para o estudo

4.1 Características clínico-epidemiológicas dos pacientes

Os dados demográficos dos 302 pacientes participantes do presente estudo estão descritos na tabela 2. A idade variou de 15 a 86 anos, sendo que 75 % tinham mais que 50 anos. Houve um predomínio do sexo feminino (64,2%) e de pacientes da cor branca (81,5%). Observou-se que 36 pacientes (11,9%) tinham história de CCR em parentes de primeiro grau.

Tabela 2. Dados epidemiológicos dos 302 pacientes participantes do estudo

Variáveis	n (%)
Idade em anos (média ± DP)	56 ± 14
< 50	76 (25)
≥ 50	226 (75)
Sexo	
<i>F</i>	194 (64,2)
<i>M</i>	108 (35,8)
Raça	
<i>Branca</i>	246 (81,5)
<i>Parda</i>	43 (14,2)
<i>Negra</i>	13 (4,3)
Tabagismo	39 (12,9)
Etilismo	16 (5,3)
Antecedente familiar CCR	36 (11,9)

4.2. Indicações da colonoscopia

Na tabela 3 estão descritas as indicações do exame colonoscópico. O seguimento de pacientes após cirurgia de CCR foi a indicação mais comum (26,5%). A presença de sintomas foi a indicação para 131 pacientes, sendo que os mais frequentes foram a alteração do hábito intestinal e a dor abdominal. Outras indicações foram o seguimento de pólipos e de

doença inflamatória intestinal, e o rastreamento de pacientes com alto risco para CCR, sendo o mais comum a presença de antecedente familiares da neoplasia em 13 pacientes. Nenhum paciente assintomático de médio risco realizou colonoscopia como forma de rastreamento porque tinha mais de 50 anos.

Tabela 3. Indicações da colonoscopia.

Indicação	n (%)
Seguimento de neoplasia operada	80 (26,5)
Alteração de hábito intestinal	63 (21)
<i>Diarréia</i>	35 (11,7)
<i>Constipação</i>	25 (8,3)
<i>Alternância do hábito intestinal</i>	3 (1)
Seguimento de pólipos	35 (11,7)
Dor abdominal	28 (9,2)
Rastreamento paciente de alto risco	24 (8)
Seguimento doença inflamatória intestinal	19 (6,2)
Alteração do hábito intestinal + emagrecimento e/ou dor abdominal	13 (4,2)
Emagrecimento	9 (3)
Outras indicações	16 (5,2)
Total	302 (100)

4.3. Achados da colonoscopia

Os achados da colonoscopia estão especificados na tabela 4. O exame não demonstrou nenhuma anormalidade em 52% dos pacientes. Dentre os achados, os mais frequentes foram: pólipos, doença diverticular dos cólons e doença inflamatória intestinal. A presença de CCR foi observada em nove pacientes (3%).

Tabela 4. Achados da colonoscopia

Achados da colonoscopia	n (%)
Normal	157 (52)
Pólipos	74 (24,5)
Doença diverticular dos cólons	43 (14,2)
Doença inflamatória intestinal	16 (5,4)
CCR	9 (3)
Retite actínica	1 (0,3)
Angiectasia	1 (0,3)
Colite pseudomembranosa	1 (0,3)
Total	302 (100)

4.3.1. Pólipos

A presença de pólipos foi observada em 74 (24,5%) pacientes. Nos casos em que foram encontrados mais de um pólipos no mesmo paciente, foi considerada a lesão com maior gravidade histológica. Assim, 36 eram adenomas, 27 eram hiperplásicos e 11 eram adenomas avançados. As características dos pólipos estão descritos na tabela 5. Nota-se que a localização principal dos pólipos hiperplásicos foi o cólon esquerdo (77,7%; $p < 0,001$ em relação ao cólon direito), enquanto que para os outros pólipos não houve diferença estatística em termos de localização.

A comparação entre os pólipos hiperplásicos, adenomas e adenomas avançados mostrou uma associação estatística ($p < 0,05$) dos adenomas avançados com idade mais avançada, maior tamanho e maior número de lesões. Dos 11 pacientes com adenomas avançados, todos tinham pelo menos um pólipo maior do que 10 mm, sendo que o número de pólipos variou entre 1 e 7. Quanto à classificação histológica dos adenomas avançados, foram observados os seguintes resultados: adenoma viloso com displasia de alto grau em um paciente; adenomas túbulo-vilosos em 8, sendo que destes 2 apresentavam displasia de alto grau; e adenomas tubulares com displasia de alto grau em 2.

Tabela 5. Características dos pólipos encontrados em 74 pacientes, considerando os de maior gravidade histológica.

Classificação	Hiperplásicos	Adenomas	Adenomas avançados	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
	27 (9)	36 (12)	11 (3,6)	
Idade (anos)	59±10	58±13	65±13*	0,02
Sexo				
<i>Feminino</i>	18 (66,7)	19 (52,8)	7 (63,6)	0,41
<i>Masculino</i>	9 (33,3)	17 (47,2)	4 (36,4)	
Tabagismo	3 (1,1)	7 (1,9)	0	0,18
Localização				
<i>Cólon Dir</i>	6 (22,2)	22 (61)	4 (36,4)	*0,002
<i>Cólon Esq</i>	21 (77,8)*	14 (39)	7 (63,6)	
Tamanho (mm)	2-10	2-9	12-40*	*<0,001
Número de pólipos	1±0,8	1±0,6	3±2*	*0,002

4.3.2. Câncer colorretal

Ao final do estudo foram encontrados 9 pacientes com CCR (tabela 6). A média de idade desses pacientes foi de 68 ± 10 anos, variando entre 53 e 78 anos, e 89% eram mulheres. Dos pacientes sintomáticos (66,7%), três apresentavam diarreia e três emagrecimento, sendo que as indicações para a colonoscopia nos outros casos foram o seguimento de pólipos e de doença diverticular dos cólons, e o rastreamento para CCR em um paciente.

Tabela 6. Dados demográficos e indicações das colonoscopias nos pacientes com CCR

Paciente	Idade	sexo	Indicação da colonoscopia
1	57	F	Seguimento pólipos
2	70	F	Emagrecimento
3	53	F	Seguimento doença diverticular
4	77	F	Emagrecimento
5	53	F	Diarreia
6	78	M	Rastreamento
7	72	F	Diarreia
8	68	F	Emagrecimento
9	62	F	Diarreia

Na tabela 7 estão descritas as características das neoplasias encontradas. A classificação histológica foi adenocarcinoma em todos os casos, sendo que 55,6% eram do tipo bem diferenciado. A classificação endoscópica mais frequente foi Borrmann I (66,7%). As lesões estavam localizadas no cólon esquerdo em seis (66,7%) pacientes.

Tabela 7. Características dos CCR

Variáveis	n (%)
Anatomo-patológico	
-Adenocarcinoma bem diferenciado	5 (55,6)
-Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	4 (44,4)
Classificação endoscópica (Borrmann)	
I	6 (66,7)
III	3 (33,3)
Localização	
-Cólon direito	3 (33,3)
-Cólon esquerdo	6 (66,7)

4.3.3. Comparação entre os pacientes com CCR e aqueles com colonoscopia normal

A tabela 8 mostra a comparação entre os dados dos 9 pacientes com CCR e os dados dos pacientes com colonoscopia normal. Os pacientes com CCR eram mais velhos que os pacientes sem anormalidades no exame colonoscópico ($p=0,02$). Não houve diferença entre os dois grupos com relação ao tabagismo, à presença de sintomas abdominais e à história familiar de CCR.

Tabela 8. Comparação dos dados demográficos e clínicos entre os pacientes com CCR e aqueles com colonoscopia normal

	CCR (n=9)	Normal (n=157)
Idade (anos)	68±10*	53±14
Sexo (%)		
Feminino	8 (88,9)	105 (66,9)
Masculino	1 (11,1)	52 (33,1)
Raça		
Branca	7 (77,8)	128 (81,5)
Parda	2 (22,2)	20 (12,7)
Negra	0	9 (5,8)
Tabagismo	3 (33,3)	17 (10,8)
Antecedente familiar de	2 (22,2)	26 (16,6)
CCR		
Sintomas	6 (66,7)	80 (51)

*p=0,02

4.4. Pesquisa do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico

A PSO foi positiva em 50 pacientes (16,5%), cujos dados estão apresentados no apêndice 2. Destes, 28 apresentaram colonoscopia normal (56%), 8 tiveram o diagnóstico de CCR (16%), 7 de adenomas avançados (14%), 5 de pólipos hiperplásicos (10%) e 2 (4%) de pólipos adenomatosos.

As figuras 5-7 e a tabela 9 mostram a comparação entre os pacientes com PSO positiva e aqueles com PSO negativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em nenhuma das características demográficas ou nas indicações para a colonoscopia. No entanto, o resultado positivo do teste estava significativamente

($p=0,001$) associado com o tamanho e número dos pólipos e com a presença de adenoma avançado e CCR ($p<0,001$).

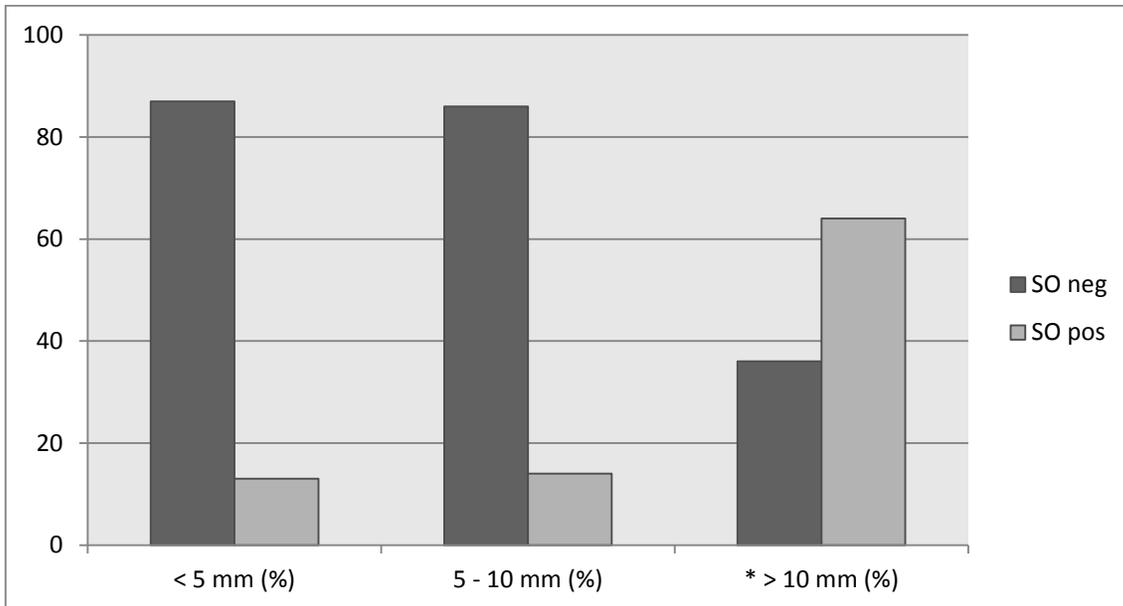


Figura 5 – Relação entre o tamanho dos pólipos e positividade da PSO * $p<0,05$

Tabela 9. Comparação entre os dados dos pacientes com PSO positiva ou negativa

	PSO positiva n (%)	PSO negativa n(%)	p
Idade (anos)	56	57	0,56
Sexo			
-Masculino	16 (32)	92 (36,5)	0,33
-Feminino	34 (68)	160 (63,5)	
Raça			
-Branca	45 (90)	201 (79,8)	0,14
-Parda	5 (10)	38 (15,1)	
-Negra	0	13 (5,1)	
Indicação da colonoscopia			
-Sintomáticos	20 (40)	110 (43,7)	0,10
-Seguimento	24 (48)	131 (52)	
-Outras	6 (12)	11 (4,3)	
Resultado da colonoscopia			
-Normal	28 (56)	192 (76,2)	<0,001*
-Pólipos hiperplásicos	5 (10)	22 (8,7)	
-Pólipos adenomatosos	2 (4)	33 (13,1)	
-Adenomas avançados	7 (14)*	4 (1,6)*	
-CCR	8 (16)*	1 (0,4)*	
Tamanho do pólipos			
<5 mm	5 (33,3)	36 (58,1)	0,001*
5-10 mm	3 (20)	21 (33,9)	
>10	7 (46,7)*	5 (8)*	
Número de pólipos			
1	5 (33,3)	41 (66,1)	0,001*
2	3 (20)	16 (25,8)	
3 ou mais	7 (46,7)*	5 (8,1)*	

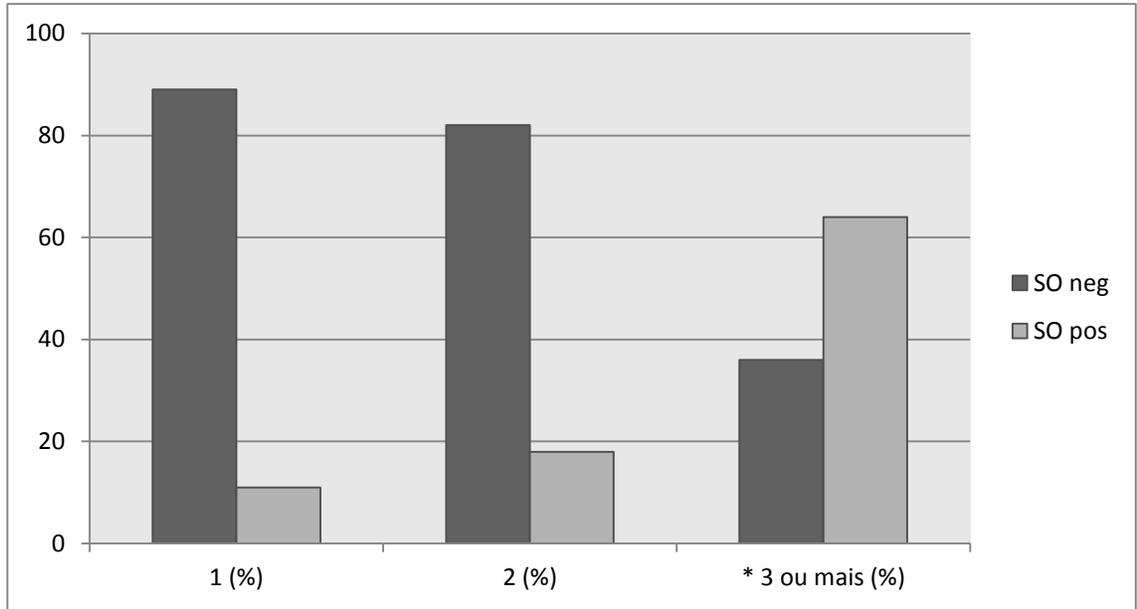


Figura 6. Relação entre o número de pólipos e a positividade da PSO (*p<0,05)

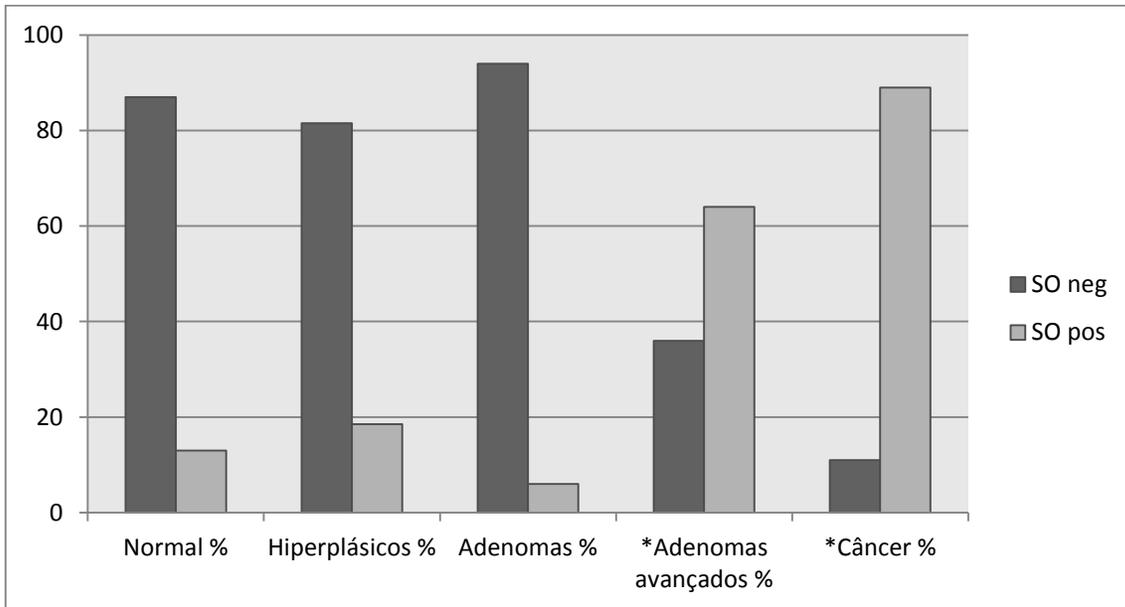


Figura 7 – Relação entre os achados da colonoscopia e a positividade da PSO (*p<0,05)

4.4.1. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da PSO pelo método imunoquímico para a detecção do CCR e dos adenomas avançados

A tabela 10 mostra os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da PSO pelo método imunoquímico para a detecção do CCR e dos adenomas avançados.

A comparação com os achados da colonoscopia mostrou que a PSO detectou oito dos nove casos de CCR, com uma sensibilidade de 88,9 % e especificidade de 87,6 %. O valor preditivo positivo do teste de 18,6% enquanto que o valor preditivo negativo foi de 99,6%.

A paciente com CCR que apresentou PSO falso-negativa tinha 62 anos de idade e relatava antecedente familiar de CCR. Queixava-se de diarreia, sem história de sangramento ou anemia, e nunca tinha realizado colonoscopia anteriormente. Apresentava uma lesão úlcero-estenotante no sigmóide, classificada como adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

A Tabela 11 mostra os resultados da PSO pelo método imunoquímico nos 11 pacientes em que foram detectados adenomas avançados pela colonoscopia. Observa-se que o exame foi positivo em sete pacientes. A sensibilidade do teste para a detecção de adenomas avançados foi de 63,6% e a especificidade de 87,6 %. O valor preditivo positivo foi de 16,7% enquanto que o valor preditivo negativo foi de 98,4%.

Tabela 10. Performance da PSO pelo método imunoquímico para a detecção do CCR e de adenomas avançados

	CCR (n=9)	Adenoma avançado (n=11)
Sensibilidade % (IC 95%)	88,9 (52-99)	63,6 (31-89)
Especificidade (%)	87,6 (83-91)	87,6 (83-91)
Valor preditivo positivo (%)	18,6 (8-33)	16,7 (7-31)
Valor preditivo negativo (%)	99,6 (97-99)	98,4 (96-99)

Considerando os 4 casos de adenomas avançados com pesquisa de sangue oculto negativa, três estavam localizados no cólon direito e um no cólon sigmóide. Nenhum deles tinha tamanho maior que 15 mm.

Tabela 11. Resultados da PSO nos pacientes com adenomas avançados

Pac.	Idade	Sexo	Número de pólipos	Localização	Tamanho (mm)	Tipo histológico	PSO
1	81	M	5	Ceco	12	Tubulo-viloso com displasia de alto grau	+
2	75	F	2	Sigmóide	25	Túbulo-viloso com displasia moderada	+
3	69	M	6	Descendente	12	Túbulo-viloso com displasia moderada	+
4	41	F	3	Reto	40	Viloso com displasia de alto grau	+
5	74	F	4	Transverso	20	Tubular com displasia alto grau	+
6	54	M	7	Reto	40	Túbulo-viloso com displasia de alto grau	+
7	65	F	3	Ascendente	20	Túbulo-viloso com displasia moderada	+
8	86	F	1	Ascendente	15	Tubular com displasia de alto grau	-
9	59	F	1	Ascendente	12	Túbulo- viloso com displasia de baixo grau	-
10	59	F	1	Sigmóide	15	Túbulo-viloso com displasia moderada	-
11	58	M	4	Transverso	12	Túbulo-viloso com displasia de baixo grau	-

5. Discussão

No presente estudo os resultados da pesquisa do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico foram comparados com os achados da colonoscopia.

A análise da casuística de colonoscopia do Gastrocentro-Unicamp demonstrou vários aspectos similares aos descritos em outros estudos brasileiros, como por exemplo, o predomínio de pacientes do sexo feminino e com idade acima de 50 anos, a alta proporção de colonoscopias normais, e o diagnóstico de pólipos como principal achado nesses exames (50-52).

Com exceção da maior frequência aqui observada de exames realizados para acompanhamento de pacientes submetidos à cirurgia para CCR, as outras indicações para a realização da colonoscopia foram bastante similares às da literatura nacional. Em sua análise da casuística do HC-USP, Nahas et al (51) sugerem que o grande número de colonoscopias normais pode estar relacionado com algumas indicações excessivas desse exame, conforme observado em muitos casos de pacientes com alterações crônicas do hábito intestinal, dor abdominal e emagrecimento.

A presença de pólipos em 24,5% dos pacientes avaliados nesse estudo também foi similar à relatada em outros estudos brasileiros (50-52), confirmando a alta prevalência dessa patologia. Por outro lado, a prevalência de 15,6% de adenomas foi um pouco menor que a prevalência de 26,5% relatada em um estudo brasileiro (52), e também em comparação com os dados de uma metanálise recente dos estudos americanos realizados em populações com risco médio para CCR, que variou entre 22,2% e 58,2% (19). Nesses estudos a prevalência de adenomas avançados foi de 2,5 a 9,7%, sendo que maiores frequências foram encontradas nos pacientes com idade acima de 65 anos. As observações do presente estudo são concordantes com esses achados, uma vez que a idade dos pacientes com adenomas avançados foi significativamente maior do que a dos pacientes com outros tipos de pólipos.

Com relação ao CCR, a frequência aqui encontrada de 3% foi maior do que a relatada nos estudos citados acima, que variou entre 0 a 1,7%. Esse resultado está provavelmente relacionado com o fato de nossa população de estudo ter sido constituída tanto por pacientes com risco médio para CCR quanto por pacientes com risco mais alto para a neoplasia.

Outro aspecto a ser ressaltado é a localização no cólon direito de 36,4% dos adenomas avançados e 33,3% dos CCR. Esses resultados confirmam as observações recentes de aumento da incidência de adenomas e de CCR no cólon direito (24,53). Considerando esses achados, muitos autores vêm questionando a eficácia do uso da retossigmoidoscopia na investigação e no rastreamento do CCR (54).

O rastreamento do CCR é recomendado mundialmente, já que foi demonstrado que essa estratégia está associada com uma diminuição na detecção de neoplasias avançadas bem como na mortalidade por este tipo de neoplasia (55). O exame padrão-ouro para o diagnóstico do CCR e dos adenomas avançados é a colonoscopia (2). Entretanto o alto custo desse exame impede sua utilização em larga escala no rastreamento populacional. Dentro desse contexto, a pesquisa anual do sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico vem ganhando destaque nos programas de rastreamento em vários países (47).

Os testes imunoquímicos para a pesquisa de sangue oculto nas fezes podem ser do tipo qualitativo ou quantitativo. O teste qualitativo é um método imunocromatográfico que requer a interpretação visual dos resultados como positivo ou negativo, e tem a vantagem de não requerer equipamento de laboratório específico. Entretanto, a interpretação dos resultados está sujeita às variações entre observadores. Além disso, a comparação de diferentes testes qualitativos demonstrou uma grande variação em termos da performance analítica (56). Foi demonstrado que essas diferenças estão relacionadas com diferentes limites de detecção de hemoglobina (57), e, portanto, esse aspecto deve ser considerado quando da escolha de um teste qualitativo. Já o teste quantitativo, que é automatizado, demanda equipamentos específicos, tendo assim maior custo. As vantagens desse método são a capacidade para um grande número de análises, a padronização dos resultados e a

possibilidade de pré-estabelecer os pontos de corte para a detecção da hemoglobina nas fezes (40). Assim, muitos autores têm dado preferência ao uso dos testes quantitativos (58)

A sensibilidade de 88,9% e a especificidade de 87,9% do teste qualitativo usado nesse estudo para a detecção do CCR está de acordo com a faixa de 70-100% de sensibilidade e 80-97% de especificidade relatadas em estudos recentes com o método imunoquímico tanto qualitativo quanto quantitativo (32,44,58,59). A tabela 12 mostra alguns exemplos da literatura sobre a performance do método para a detecção do CCR.

Tabela 12. Exemplos de estudos que avaliaram a performance da PSO pelo método imunoquímico para a detecção do CCR

Referência	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Estudo atual</i>	88,9	87,6	18,6	99,6
Roslani 2012. Malasia (33)	77,8	91,7	–	–
Van Rossum 2008. Holanda (34)	–	95,8	8,6	–
Levi Z. 2007. Israel (40)	94,1	87,5	–	–
Dong 2010. Coréia do Sul (46)	84,6	89,8	12,8	99,7
Oort FA. 2010. Holanda (60)	–	91	–	–

Na tabela 13 são apresentados os resultados de alguns estudos recentes que avaliaram a performance do método imunoquímico para a detecção de adenomas avançados. Nota-se que, assim como demonstrado no presente estudo, a sensibilidade do

método para a detecção dos adenomas avançados é menor do que aquela encontrada para a detecção do CCR.

Tabela 13. Exemplos de estudos que avaliaram a performance da PSO pelo método imunológico para a detecção de adenomas avançados

Referência	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Estudo atual</i>	63,9	87,6	16,7	98,4
Graser A. 2009. Alemanha (18)	32	85,8	17,8	92,9
Dong P 2010. Coréia do Sul (46)	33,9	90,6	23,3	94,2

A análise dos resultados falso-negativos da PSO pelo método imunológico na detecção de adenomas avançados mostrou que o tamanho das lesões era ≤ 15 mm em todos os casos, e que três das quatro lesões estavam localizadas no cólon direito. Esses dados estão de acordo com as observações recentes de Chiu et al (61) que demonstraram uma grande proporção de resultados falso-negativos do método para adenomas com tamanho menor que 15 mm. Por outro lado, existem controvérsias na literatura em relação à associação entre exames falso-negativos e localização da lesão no cólon direito (44).

Considerando-se que a progressão das lesões adenomatosas para neoplasia ocorre lentamente, foi sugerido que a repetição anual desse exame tem grande probabilidade de identificar as lesões não identificados no rastreamento inicial antes de sua evolução para CCR (62). De acordo com simulações computacionais, na quinta repetição do teste a sensibilidade para a detecção de adenomas avançados poderia atingir uma sensibilidade aceitável de 81%. (43).

Um aspecto ainda controverso na literatura é o número ideal de amostras de fezes para a realização da PSO pelo método imunoquímico. Para alguns autores, a sensibilidade do método aumentaria com a análise de amostras de dois ou três dias, particularmente para os adenomas avançados (63). Entretanto, outros autores observaram o oposto, ou seja, o aumento do número de amostras de fezes analisadas não aumentou a acurácia do teste para a detecção da neoplasia (64). Portanto, são ainda necessários mais estudos para melhor esclarecimento desse aspecto da execução do teste.

Muitas das investigações sobre o desempenho diagnóstico da PSO pelo método imunoquímico foram realizadas em populações participantes de programas de rastreamento, e, portanto, com risco médio para o CCR. Nesses estudos, apenas os pacientes com pesquisa positiva para a presença de sangue oculto fecal foram submetidos à colonoscopia, o que não permitiu o cálculo direto da sensibilidade e especificidade do método.

O presente estudo, portanto, tem como vantagem o fato de que todos os pacientes foram submetidos à colonoscopia. Entretanto, deve ser lembrado que a investigação de pacientes referenciados para o exame de colonoscopia contempla tanto pacientes com médio risco quanto aqueles com alto risco para a neoplasia. Isso significa que as características do teste que dependem da prevalência da doença, ou seja, os valores preditivos positivo e negativo não podem ser generalizados para a população de risco médio a quem se destinam os programas de rastreamento. Por outro lado, já foi demonstrado que a sensibilidade e especificidade do teste não são influenciadas pela prevalência da doença (65), o que indica que a aplicação do teste em estudos de rastreamento populacional mostrará desempenho similar ao aqui encontrado.

Em conclusão, nossos resultados demonstraram que a pesquisa do sangue oculto nas fezes apresentou uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de neoplasias avançadas colorretais, podendo ser um instrumento útil para ser utilizado em futuros programas de rastreamento no Brasil.

6. Conclusões

- A análise da casuística de colonoscopias realizadas no Gastrocentro-Unicamp mostrou, no geral, que os dados clínico-demográficos dos pacientes, as indicações e os principais achados do exame são similares aos apresentados na literatura nacional, confirmando a prevalência de cerca de 25% de pólipos nos pacientes avaliados.
- A pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunoquímico apresentou uma sensibilidade de 88,9 % e especificidade de 87,6 % para a detecção do câncer colorretal. Em relação aos adenomas avançados, a sensibilidade foi 63,6% e a especificidade 87,6 %.
- Esses dados indicam que esse método pode ser um instrumento útil para futuros programas de rastreamento do CCR no Brasil.

7. Referências Bibliográficas

1. Habr-Gama A. Câncer colorretal – A importância de sua prevenção. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42 (1): 2-3.
2. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous Polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1570-95.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010; 46:765-81.
4. Nahas SC, Pinto RA, Nahas CSR. Adenocarcinoma colorretal. In: Schilioma Zaterka; Jaime Natan Eisig. (Org.). *Tratado de Gastroenterologia. Da Graduação à pós-graduação.* São Paulo: Editora Atheneu. 2011; 76: 757-70.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil. INCA. 2012; 122p.
6. Wunsch Filho V, Moncau JE. Mortalidade por Câncer no Brasil 1980-1995: Padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras.* 2002; 48(3): 250-7.
7. Mendonça R, Valadão M, Couto AC, Koifman S. Tendência de mortalidade por câncer colorretal em cinco capitais brasileiras de 1980 a 2009. *Cad Saúde Colet.* 2012; 20:329-35 .
8. Valadão M, Castro LS. Câncer colo-retal hereditário. *Rev Col Bras Cir.* 2007; 34(3): 193-200.
9. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR, ukCAP Trial Group. Aspirin and Folic Acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008; 134: 29-38.

10. Kahi CJ, Rex DK and Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: A review of the recent literature. *Gastroenterology*. 2008; 135: 380-99.
11. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3(3): 153-73.
12. Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013; 21:97-102.
13. Baba ER, Safatle-Ribeiro AV, Souza Jr AHS. Pólipos e Polipose Colônica. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F. *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica: Intestino Delgado, Cólon e Reto*. São Paulo: Ed. Atheneu. 2007; 9(4): 93-119.
14. Sartor MC And D'Assunção MA. Pólipos intestinais. In: Averbach M, Safatle-Ribeiro AV, Ferrari Jr AP, Montes CG, Ejima FH, Capellanes CA. *Atlas de endoscopia digestiva da SOBED*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 2011; 39: 343 – 58.
15. Douglas K, Lapas, Cummings OW. Desordens Colorretais. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale, CJ. *Endoscopia Gastrointestinal*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 2006; 40: 548-72.
16. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Ballegooijen MV, Hankey BF et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*. 2012; 366: 687–96.
17. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S et al. Colonoscopic Screening of First – Degree relatives of patients with large adenomas: Increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1086-92.
18. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut*. 2009; 58: 241-8.

19. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgam BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1272-8.
20. Popoutchi P. Cancer coloretal avançado. In: Averbach M, Safatle-Ribeiro AV, Ferrari Jr AP, Montes CG, Ejima FH, Capellanes CA. *Atlas de endoscopia digestiva da SOBED*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 2011; 41: 370-7.
21. Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Santo M, Shirin H et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 255-62.
22. Almeida FFN, Araujo SEA, Santos FBS, Nahas SC, Franco CJCS, Habr-Gama A et al. Colorectal Cancer Screening. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2000; 55(1): 35-42.
23. Baba ER, Hashimoto CL, Maruta LM. Câncer Colorretal Precoce. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F. *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica: Intestino Delgado, Cólon e Reto*. São Paulo: Ed. Atheneu. 2007; 10(4): 121-38.
24. Santos Jr JCM. Anal canal and colorectal câncer: Current features: IV – Colon Cancer – Clinical, epidemiological, and preventive aspects. *Rev bras Coloproct*. 2008; 28(3): 378-84.
25. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Deuvaux N et al. Capsule endoscopy versus Colonoscopy for the detection of Polyps and Cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(3): 264-71.
26. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, Humphrey LL, Shekelle P, Sweet DE et al. Screening for Colorectal cancer: A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 378-86.
27. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American cancer society guidelines and issues in cancer screening. *Ca Cancer J Clin*. 2009; 59: 27-41.

28. Altenburg FL, Biondo-Simões MLP and Bahten LCV. A pesquisa de sangue oculto nas fezes associada a um questionário de sinais e sintomas na prevenção do câncer coloretal. *Rev bras Coloproct.* 2009; 29 (1): 57-64.
29. Collins JF. Accuracy of Screening for Fecal Occult Blood on a Single Stool Sample Obtained by Digital Rectal Examination: A Comparison with Recommended Sampling Practice. *Ann Intern Med.* 2005; 142:81-5.
30. ASGE Standards of Practice Committee. ASGE guideline: Colorectal Cancer Screening and Surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(4): 546-56.
31. Ahjquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ et al. Stool DNA and Occult Blood testing for Screen detection of Colorectal Neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008; 149(7): 441-51.
32. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Pauly MP et al. Screening for colorectal neoplasm with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 1462-70.
33. Roslani AC, Abdullah T, Arumugan K. Screening for colorectal neoplasias with fecal occult blood tests: false-positive impact of non-dietary restriction. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(1):237-41.
34. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical fecal occult blood tests for Colorectal Cancer in a Screening population. *Gastroenterology.* 2008; 135: 82-90.
35. Jatoba MP, Candelaria PAP, Klug WA, Fang CB, Capelhuchnik P. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e achado colonoscópico em 60 pacientes. *Rev bras Coloproct.* 2008; 28 (4): 425-30.
36. Bleiberg H. Hemoccult should no longer be used for the screening of colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2002; 13(1):44-6.

37. Brenner H, Haug U, Hundt S. Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochromatographical fecal occult blood tests. *Int J Cancer*. 2010; 127:1643–9.
38. Steele RJC, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut*. 2009; 58: 530-5.
39. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology*. 2012; 142:422-4.
40. Levi Z. A Quantitative Immunochemical fecal occult blood test for Colorectal Neoplasia. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 244-55.
41. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Van Dekken H, Reijerink JC et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010; 59(1):62-8.
42. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer*. 2009; 100(8):1230-5.
43. Terhaar sive Droste JS, Van Turenhout ST, Oort FA, Van der Hulst RW, Steeman VA, Coblijn U et al. Faecal immunochemical test accuracy in patients referred for surveillance colonoscopy: a multi-centre cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12:94
44. Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, Van Ballegooijen M, Van Roon AH et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(10):1570-8.
45. Wong CKW, Fedorak RN, Prosser CI, Stewart ME, Van Zatem SV, Sadowisk VC. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27:1657–64.

46. Park D, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Leun Cs et al. Comparison of Guaiac-Based and Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing in a Population at Average Risk Undergoing Colorectal Cancer Screening. *Am J Gastroenterol.* 2010; 2017-25
47. Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM, Salkeld GP, Gillespie JA. Colorectal cancer screening: why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12:183.
48. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:2017-25.
49. Altenburg FL, Biondo-Simões MLP, Santiago A. Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes e Correlação com Alterações nas Colonoscopias. *Rev bras Coloproct.* 2007; 27(3): 304-9.
50. Silva-Ribeiro JB, Martins FS, Pessoa RRP. Perfil Epidemiológico de 702 Pacientes Submetidos à Endoscopia Digestiva Baixa no Serviço de Endoscopia do Hospital Geral César Cals. *GED.* 2012; 31 (2): 57-9.
51. Nahas SC, Marques CFS, Araujo AS, Aisaka AA, Nahas CSR, Pinto RA et al. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico das moléstias do intestino grosso: análise de 2.567 exames. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42 (2): 77-82.
52. Oliveira RG, Faria FF, Lima Júnior ACB, Rodrigues FG, Braga ACG, Lanna D et al. Análise retrospectiva de 504 colonoscopias realizadas no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte. *Rev bras Coloproct.* 2010; 30(2):175-82.
53. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28(5):637-41.
54. Lucendo AJ, Guagnozzi D, Angueira T, González-Castillo S, Fernández-Fuente M, Frigal-Ruiz AB, Tenias JM. The relationship between proximal and distal colonic adenomas: is screening sigmoidoscopy enough in the presence of a changing epidemiology? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25(8): 973-80.

55. Leddin DJ, Enns R, Hildens R, Plourde V, Rabeneck L, Sadowisck DC et al. Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24(12): 705-14.
56. Tannous B, Lee-Lewandrowski E, Sharples C, Brugge W, Bigatello L, Thompson T et al. Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and outpatient settings. *Clin Chim Acta*. 2009; 400:120-2.
57. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology*. 2012; 142:422-4.
58. Park M, Choi KS, Lee YK, Lee HY, Jun JK. A comparison of qualitative and quantitative fecal immunochemical tests in the Korean national colorectal cancer screening program. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47: 461–6
59. Hazazi R, Rozen P, Leshno M, Levi Z, Samuel Z, Waked A et al. Can patients at high risk for significant colorectal neoplasms and having normal quantitative faecal occult blood test postpone elective colonoscopy? *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(4):523-33.
60. Oort FA, Terhaar Sive Droste JS, Van Der Hulst RW, Van Heukelem HA, Loffeld RJ et al. Colonoscopy-controlled intra-individual comparisons to screen relevant neoplasia: faecal immunochemical test vs. guaiac-based faecal occult blood test. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 432-9.
61. Chiu HM, Lee YC, Tu CH, Chen CC, Tseng PH, Liang JT et al. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(7):832-8.
62. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012; 142(3):497-504.
63. Van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, Van Ballegooijen M, Reijerink JC, Mannetje H et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(4):333-9.

64. Oort FA, Turenhout STV, Coupé VMH et al. Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: a colonoscopy controlled prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2011; 11:1-10.
65. Van Turenhout ST, Van Rossum LG, Oort FA, Laheij RJ et al. Similar fecal immunochemical test results in screening and referral colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(38):5397.

8. Apêndices

Apêndice 1. Questionário de pesquisa para teste de sangue oculto fecal

Nome: _____

HC: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Raça:

- Caucasiano
- Negro
- Pardo
- Asiático

Sintomas:

- () Assintomático () Perda de peso. ____ Kg. ()
Sangramento () dor abdominal () diarreia
() constipação () Outros . Qual?
-

Há quanto tempo: _____ meses

Historia familiar de Ca de colon ()

Tabagista () Etilista ()

Motivo da colonoscopia:

Colono (/ /):

Biópsias:

Tempo retirada do aparelho:

Colono prévia:

Sangue oculto fecal ()

Ferritina :

Hemoglobina:

Hematocrito:

VCM:

HCM:

CEA:

ALB:

Tempo diagnóstico – terapêutica : dias meses

Tipo tratamento:

Cirúrgico ()

Endoscópico ()

Qual?

Pós tto:

Classificação TNM:

Invasão linfonodos () E Quantos?

Terapia adjuvante () Qual?

Sobrevida: dias meses

Óbito ()

Data (/ /)

Apêndice 2. Lista geral dos 302 pacientes do estudo

*N:normal; A:adenoma; H:hiperplásico; AV:adenoma avançado; Ca:câncer

idade	sexo	Indicação da colonoscopia	Resultado colonoscopia	PSO
24	M	Screening	N	Neg
27	F	Dor abd + diarreia	N	Neg
58	F	Dor abd + diarreia	H	Neg
71	F	Seguimento Câncer	N	Neg
61	F	Seguimento Ca	N	Neg
47	F	Suspeita de endometriose	N	Neg
55	F	Seguimento Câncer	A	Neg
69	M	Seguimento polipos	A / H	Neg
59	M	Seguimento Câncer	N	Neg
66	M	Seguimento Câncer	N	Neg
74	F	Constipação	A	Neg
25	F	Emagrecimento + diarreia	N	Neg
59	F	Seguimento Câncer	N	Neg
59	M	Seguimento polipos	A / divertículo	Neg
64	F	Seguimento Câncer	N	Neg
56	F	Seguimento Câncer	N	Neg
37	F	Dor abd + diarreia	N	Neg
59	M	Seguimento Câncer	N	Neg
65	M	Seguimento DII	RCUI leve	Neg
59	F	Dor abd + constipação	N	Neg
26	F	Seguimento pólipos	A	Neg
31	F	Seguimento DII	Rcui em remissão	Neg
32	M	Diarreia	N	Neg
69	F	Seguimento Câncer	N	Neg
77	M	Seguimento pólipos	A / H	Neg
70	F	Seguimento Câncer	N	Neg
60	F	Seguimento Câncer	N	Neg
39	M	Seguimento DII	Crohn em íleo	Neg
64	F	Seguimento divertículos	Divertículos	Neg
59	F	Acromegalia	Divertículos	Neg
62	F	Incontinência fecal	N	Neg
58	F	Distensão abdominal	N	Neg
65	F	Seguimento câncer	A	Neg
64	F	Seguimento câncer	N	Neg
59	M	Carcinóide em bulbo	H	Neg
68	F	Dor abdominal	N	Neg
67	F	Seguimento pólipos	Divertículos	Neg
69	F	Dor + constipação + anemia	N	Neg

58	F	Seguimento pólipos	N	Neg
49	F	Seguimento Câncer	Pólipo inflamatório	Neg
47	F	Seguimento pólipos	N	Neg
50	F	Seguimento Câncer	N	Neg
63	M	Seguimento pólipos	N	Neg
32	F	Seguimento DII	N	Neg
76	F	Seguimento Câncer	N	Neg
75	M	Seguimento Câncer	N	Neg
44	F	Screening	N	Neg
70	F	Dor abdominal+ constipação	H	Neg
78	M	Seguimento Câncer	Divertículo	Neg
28	M	Seguimento DII	RCUI leve	Neg
64	F	Screening	H	Neg
53	M	Anemia	N	Neg
60	M	Seguimento Câncer	N	Neg
50	F	Seguimento Câncer	A	Neg
44	M	Anemia	A	Neg
51	F	Constipação	N	Neg
71	F	Seguimento Câncer	N	Neg
40	F	Constipação	A	Neg
60	F	Seguimento Pólipos	A	Neg
65	M	Abscesso na fossa ilíaca direita	N	Neg
73	F	Neoplasia de bulbo	Divertículo	Neg
68	F	Diarreia	N	Neg
75	F	Diarreia	N	Neg
66	F	Seguimento Câncer	N	Neg
62	F	Seguimento DII	Doença em remissão	Neg
26	F	Dor abdominal	N	Neg
47	F	Constipação	N	Neg
55	M	Seguimento Câncer	A	Neg
61	F	Seguimento Pólipos	N	Neg
34	F	Diarreia	N	Neg
50	F	Dor abdominal	Ulceração em ileo	Neg
72	M	Anemia	Divertículo	Neg
66	F	Seguimento DII	N	Neg
56	M	Dor abdominal	Divertículo	Neg
34	F	Diarreia	Ileite erosiva	Neg
49	F	Seguimento câncer	N	Neg
50	F	Seguimento DII	A	Neg
45	F	Dor Abdominal	Divertículo	Neg
42	F	Constipação	N	Neg
67	M	Seguimento Câncer	A	Neg
58	M	Seguimento Câncer	Divertículo	Neg
60	F	Seguimento Câncer	N	Neg

29	F	Dor abdominal	N	Neg
52	F	Seguimento Câncer	N	Neg
59	F	Seguimento DII	H	Neg
57	F	Seguimento Câncer	N	Neg
66	M	Colono prévia com úlceras ileais	A/divertículo	Neg
25	F	Dor abdominal	Pólipo inflamatório	Neg
46	F	Dor abdominal	N	Neg
54	M	Seguimento pólipos	Telangiectasia em cólon	Neg
83	M	Constipação	N	Neg
65	F	Seguimento Câncer	Divertículo	Neg
42	F	Dor abdominal + diarreia	N	Neg
77	M	Seguimento Câncer	A	Neg
51	F	Diarreia	N	Neg
44	F	Constipação	N	Neg
60	M	Alternância do habito intestinal	H/divertículo	Neg
58	F	Seguimento pólipo	N	Neg
29	F	Anemia	N	Neg
62	M	Seguimento Câncer	H	Neg
53	M	Dor abdominal	A/H	Neg
58	F	Seguimento pólipos	N	Neg
58	F	Dor abdominal e constipação	H/divertículo	Neg
70	F	Seguimento câncer	H	Neg
54	F	Dor abdominal e diarreia	N	Neg
70	M	Seguimento câncer	Pólipo inflamatório	Neg
52	M	Sangramento	A	Neg
55	M	Seguimento câncer	N	Neg
76	F	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
60	M	Constipação	N	Neg
51	M	Sangramento	N	Neg
41	F	Seguimento DII	N	Neg
52	F	Seguimento pólipos	N	Neg
43	F	Anemia	Divertículo	Neg
74	M	Seguimento pólipos	N	Neg
47	M	Seguimento câncer	N	Neg
58	M	Anemia	Divertículo	Neg
43	M	Seguimento divertículo	H/divertículo	Neg
53	F	Seguimento pólipos	N	Neg
80	M	Seguimento pólipos	N	Neg
80	F	Seguimento câncer	N	Neg
69	F	Emagrecimento e diarreia	Divertículo	Neg
41	F	Seguimento pólipos	N	Neg
33	M	Dor abdominal	N	Neg
74	M	Tenesmo	N	Neg
46	F	Seguimento câncer	A	Neg

64	M	Screening	H	Neg
63	M	Seguimento pólipos	A/divertículo	Neg
68	F	Seguimento câncer	N	Neg
69	F	Seguimento pólipos	N	Neg
69	F	Dor anal	Divertículo	Neg
60	M	Diarreia	N	Neg
48	M	Diarreia	N	Neg
51	M	Seguimento câncer	N	Neg
59	M	Acromegalia	H	Neg
50	F	Diarreia + dor abdominal	N	Neg
60	M	Seguimento câncer	N	Neg
62	M	Seguimento DII	Divertículo/DII leve	Neg
69	F	Dor abdominal e constipação	N	Neg
58	M	Seguimento DII	DII leve	Neg
52	F	Dor abdominal	Divertículo	Neg
48	F	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
63	F	Seguimento câncer	A	Neg
75	F	Constipação	Divertículo	Neg
84	F	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
53	M	Constipação	N	Neg
40	F	Constipação	N	Neg
43	F	Diarreia	N	Neg
56	F	Seguimento câncer	N	Neg
70	F	Sangramento	Divertículo	Neg
53	F	Screening	N	Neg
67	M	Anemia	A	Neg
73	F	Incontinência fecal	Divertículo	Neg
38	F	Emagrecimento	N	Neg
52	F	Seguimento pólipos	A/H	Neg
14	F	Dor abdominal	N	Neg
68	F	Seguimento câncer	N	Neg
51	F	Dor abdominal	Divertículo	Neg
51	M	Screening	N	Neg
41	M	Seguimento DII	DII em remissão	Neg
49	F	Dor abdominal + emagrecimento	N	Neg
76	F	Alternância do hábito intestinal	Divertículo	Neg
52	F	Seguimento câncer	H	Neg
57	M	Anemia	A/H	Neg
74	F	Screening	N	Neg
50	M	Seguimento câncer	N	Neg
51	F	Sangramento	N	Neg
50	F	Dor abdominal	N	Neg
52	M	Seguimento pólipos	Divertículo	Neg
46	F	Dor abdominal	N	Neg

63	F	Screening	N	Neg
32	F	Screening	N	Neg
68	M	Saída de secreção região anal	Divertículo	Neg
69	F	Seguimento câncer	H	Neg
27	M	Screening	N	Neg
73	M	Seguimento câncer	N	Neg
84	F	Constipação	N	Neg
61	M	Constipação	N	Neg
80	M	Anemia	N	Neg
52	M	Screening	N	Neg
62	F	Emagrecimento	N	Neg
36	M	Diarreia	N	Neg
30	M	Dor abdominal	N	Neg
49	M	Seguimento pólipos	H	Neg
54	F	Seguimento pólipos	Divertículo	Neg
59	F	Dor abdominal	A/divertículo	Neg
57	F	Constipação	N	Neg
55	F	Screening	N	Neg
51	M	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
32	M	Sangramento	N	Neg
71	F	Seguimento pólipos	N	Neg
31	F	Seguimento DII	DII leve	Neg
20	M	Screening	A	Neg
37	M	Seguimento DII	DII leve	Neg
43	F	Anemia	H	Neg
54	M	Seguimento DII	DII leve	Neg
56	F	Seguimento pólipos	Divertículo	Neg
46	F	Seguimento câncer	N	Neg
53	F	Seguimento pólipos	N	Neg
58	M	Seguimento câncer	A/divertículo	Neg
71	F	Seguimento pólipos	H	Neg
63	M	Emagrecimento e anemia	Divertículo	Neg
75	M	Emagrecimento	A	Neg
76	F	Diarreia e anemia	Divertículo	Neg
48	M	Sangramento	H	Neg
29	F	Screening	N	Neg
65	F	Screening	A	Neg
51	F	Screening	H	Neg
63	F	Dor abdominal	Divertículo	Neg
53	F	Seguimento câncer	N	Neg
64	F	Constipação	Divertículo	Neg
54	F	Diarreia	Divertículo	Neg
54	M	Prurido anal	N	Neg
74	M	Seguimento câncer	N	Neg

47	F	Sangramento	N	Neg
40	M	Diarreia	N	Neg
62	F	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
76	F	Incontinência fecal	Divertículo	Neg
69	M	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
53	F	Seguimento pólipos	H	Neg
54	F	Dor abdominal	N	Neg
61	F	Seguimento câncer	A	Neg
43	M	Seguimento câncer	N	Neg
57	F	Seguimento pólipos	N	Neg
38	F	Screening	N	Neg
36	M	Dor abdominal e alternância do hábito	N	Neg
80	F	Anemia	N	Neg
53	M	Alternância do hábito	N	Neg
63	F	Diarreia	H	Neg
53	F	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
66	M	Seguimento câncer	N	Neg
52	F	Diarreia	A	Neg
663	M	Screening	N	Neg
59	F	Seguimento câncer	N	Neg
52	F	Emagrecimento e anemia	A	Neg
48	F	Screening	N	Neg
31	F	Seguimento DII	DII leve	Neg
64	F	Seguimento câncer	N	Neg
63	M	Seguimento câncer	Divertículo	Neg
79	F	Seguimento divertículo	Divertículo	Neg
31	M	Dor abdominal	N	Neg
63	M	Anemia	N	Neg
83	M	Seguimento câncer	N	Neg
53	M	Imunodeficiência humoral primária	N	Neg
42	F	Sangramento	A/H	Neg
57	F	Seguimento pólipos	Ca	Pos
70	F	Emagrecimento	Ca	Pos
53	F	Usg com espessamento em cólon	Ca	Pos
77	F	Dor abdominal + emagrecimento	Ca	Pos
53	F	Diarreia	Ca	Pos
78	M	Screening	Ca	Pos
72	F	Diarreia	Ca	Pos
68	F	Dor abdominal e emagrecimento	Ca	Pos
62	F	Diarreia	Ca	Neg
81	M	Anemia	AV	Pos
75	F	Anemia	AV	Pos
69	M	Seguimento câncer	AV	Pos

41	F	Dor anal	AV	Pos
74	F	Seguimento câncer	AV	Pos
54	M	Constipação	AV	Pos
65	F	Seguimento pólipos	AV	Pos
86	F	Seguimento pólipos	AV	Neg
59	F	Constipação	AV	Neg
59	F	Constipação	AV	Neg
58	M	Seguimento pólipos	AV	Neg
23	F	Emagrecimento e diarreia	H	Pos
41	M	Fístula Peri-anal	N	Pos
73	F	Seguimento câncer	Divertículo	Pos
37	F	Seguimento DII	N	Pos
15	M	Seguimento DII	N	Pos
66	F	Screening	N	Pos
49	M	Seguimento DII	N	Pos
54	M	Seguimento DII	N	Pos
45	F	Seguimento câncer	N	Pos
54	F	Seguimento câncer	Pólipo inflamatório	Pos
38	F	Emagrecimento e diarreia	N	Pos
57	F	Dor abdominal	N	Pos
54	M	Diarreia	N	Pos
77	M	Seguimento câncer	N	Pos
66	M	Seguimento pólipos	H/divertículo	Pos
62	F	Antecedente Ca endometrio	H	Pos
67	F	Dor abdominal	A/divertículo	Pos
58	M	Lesão focal hepática	Divertículo	Pos
43	F	Anemia	Melanose coli	Pos
50	M	Resecção prévia tu carcinoide em reto	N	Pos
42	M	Seguimento DII	DII em remissão	Pos
43	F	Seguimento DII	Dii em remissão	Pos
75	F	Seguimento câncer	Divertículo	Pos
70	M	Seguimento câncer	N	Pos
54	F	Seguimento divertículo	H/divertículo	Pos
60	F	Seguimento câncer	N	Pos
53	M	Seguimento câncer	Divertículo	Pos
54	F	Seguimento pólipos	H	Pos
56	F	Seguimento DII	DII em remissão	Pos
70	F	Constipação	Divertículo	Pos
50	F	Screening	N	Pos
41	F	Anemia	N	Pos
78	F	Dor abdominal	A	Pos
57	F	Screening	Enantema em reto	Pos
30	M	Screening	N	Pos

Apêndice 3. Lista dos pacientes com sangue oculto positivo

sexo	idade	Indicação da colonoscopia	Resultado colono	Biopsia
F	57	Seguimento pólipos	CRC	Adenocarcinoma
F	70	Emagrecimento	CCR	Adenocarcinoma
F	53	Outras indicações	CCR	Adenocarcinoma
F	77	Dor abdominal e emagrecimento	CCR	Adenocarcinoma
F	53	Diarreia	CCR	Adenocarcinoma
M	78	Rastreamento	CCR	Adenocarcinoma
F	72	Diarreia	CCR	Adenocarcinoma
F	68	Dor abdominal e emagrecimento	CCR	Adenocarcinoma
M	81	anemia	Av *	Túbulo-viloso com neo alto grau
F	75	anemia	Av *	tubular
M	69	Seguimento câncer	Av *	tubular
F	41	Outras indicações	Av *	Viloso com neo alto grau
F	74	Seguimento câncer	Av*	tubular
M	54	Constipação	Av *	Túbulo-viloso com neo alto grau
F	65	Seguimento pólipos	Av *	Túbulo-viloso com neo alto grau
F	67	Seguimento pólipos	Pólipo	Adenoma tubular
F	78	Dor abdominal	Pólipo	Adenoma tubular
F	23	Emagrecimento e diarreia	Pólipo	Hiperplásico
M	66	Seguimento pólipos	Pólipo	Hiperplásico
F	62	Outras indicações	Pólipo	Hiperplásico
F	54	Outras indicações	Pólipo	Hiperplásico
F	54	Seguimento pólipos	Pólipo	Hiperplásico
M	41	Outras indicações	Normal	
F	73	Seguimento câncer	Normal	
F	37	Seguimento DII **	Normal	
M	15	Seguimento DII **	Normal	
F	66	Rastreamento	Normal	
M	49	Seguimento DII **	Normal	
M	54	Seguimento DII **	Normal	
F	45	Seguimento câncer	Normal	
F	54	Seguimento câncer	Normal	
F	38	Emagrecimento e diarreia	Normal	
F	58	Dor abdominal	Normal	
F	54	Diarreia	Normal	
M	77	Seguimento câncer	Normal	
M	58	Outras indicações	Normal	
F	43	Anemia	Normal	
M	50	Seguimento pólipos	Normal	
M	42	Diarreia	Normal	
F	43	Diarreia	Normal	
F	75	Seguimento câncer	Normal	
M	70	Seguimento câncer	Normal	
F	60	Seguimento câncer	Normal	
M	53	Seguimento câncer	Normal	
F	56	Seguimento DII **	Normal	
F	70	Constipação	Normal	
F	50	Rastreamento	Normal	
F	41	Anemia	Normal	
F	57	Rastreamento	Normal	
M	30	Rastreamento	Normal	

*Av – adenoma avançado**DII – doença inflamatória intestinal