LUANA VILARINHO BORGES

Comparação entre testes químico (*o*-toluidina) e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto

São Paulo
2013

LUANA VILARINHO BORGES

Comparação entre testes químico (*o*-toluidina) e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Luana Vilarinho

Comparação entre testes químico (*o*-toluidina) e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos / Luana Vilarinho Borges. -- São Paulo, 2013.

Dissertação (Mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Cláudio Lyoiti Hashimoto.

Descritores: 1. Sangue oculto 2. Guáiaco 3. Toluidinas 4. Testes imunológicos 5. Colonoscopia 6. Sensibilidade e especificidade 7. Valor preditivo dos testes

USP/FM/DBD-059/13

Ao meu querido marido Marcelo,
grande amor da minha vida, pelo apoio, paciência e companheirismo.

Aos meus amados pais e irmãos, por todo carinho e dedicação.
A distância que nos separa nunca será maior que meu amor e minha gratidão.

Aos meus queridos avós, pelo amor incondicional.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto, pela contribuição na minha formação e pelos exemplos constantes de ética, disciplina e caráter.

À Dra. Rejane Mattar, pelo apoio e incentivo prestados em todas as etapas desse projeto.

À querida Joyce Matie Silva, pela dedicação na execução desse estudo.

Ao Dr. Humberto Setsuo Kishi, pela importante participação.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pelo acolhimento e apoio recebidos.

À amiga Ana Luiza Werneck da Silva, muito querida e sempre presente.

Ao querido amigo José Guilherme Nogueira da Silva, a quem devo preciosos ensinamentos.

Aos amigos Luciane Reis Milani e André Massatake Wada, por toda ajuda prestada.

Aos residentes, amigos e funcionários do Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia, pela importante colaboração e pela convivência de todos esses anos.

Aos funcionários do Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo, fundamentais na logística da execução.

Aos pacientes do Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia, pela disponibilidade e cooperação.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:
Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO..... 1

1.1 Sangramento do trato digestório e metabolismo da hemoglobina..... 1

1.2 Importância dos testes de PSOF..... 3

1.3 Métodos laboratoriais para PSOF..... 5

1.3.1 Testes químicos de PSOF..... 5

1.3.2 Testes imunoquímicos de PSOF..... 6

1.4 Importância da colonoscopia..... 7

1.5 Justificativa do estudo..... 8

1.6 Objetivos..... 9

2. MATERIAIS E MÉTODOS..... 10

2.1 Casuística..... 10

2.2 Metodologia..... 11

2.2.1 Seleção e inclusão no estudo..... 11

2.2.2 Coleta e armazenamento das fezes..... 12

2.2.3 Preparo do cólon..... 12

2.2.4 Colonoscopia..... 13

2.2.5 Histologia..... 14

2.2.6 Pesquisa de sangue oculto nas fezes..... 15

2.3 Análise estatística..... 20

2.4 Ética..... 21

3. RESULTADOS..... 22

3.1 Descrição da amostra..... 22

3.2 Achados da colonoscopia..... 24

3.3 Categorização da colonoscopia..... 25

3.4 Resultado da PSOF..... 25

3.5 Correlação da PSOF com a colonoscopia e índice Kappa..... 26

3.6 Avaliação da sensibilidade, especificidade e valor de predição dos testes de PSOF..... 28

3.7 Avaliação da interferência da dieta no teste da *o*-toluidina..... 30

3.8 Avaliação da interferência de medicamentos nos testes de PSOF.... 31

3.9 Avaliação dos testes de PSOF na detecção de pólipos > 1cm e de lesões infiltrativas..... 32

5. DISCUSSÃO..... 34

5.1 Considerações finais..... 39

6. CONCLUSÕES..... 40

ANEXOS..... 41

REFERÊNCIAS..... 51

Lista de abreviaturas e siglas

ASGE	*American Society Gastrointestinal Endoscopy*
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCR	Câncer Colorretal
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DP	Desvio Padrão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
o-toluidina	Ortotoluidina
PSOF	Pesquisa de sangue oculto nas fezes
TGI	Trato gastrointestinal
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

Lista de figuras

Figura 1 – Locais de sangramento do trato gastrointestinal, metabolismo intraluminal da hemoglobina e acurácia dos testes de PSOF..... 2

Figura 2 – Interpretação visual do teste da *o*-toluidina. Coloração amarelada indica teste negativo e coloração azul esverdeada indica teste positivo..... 16

Figura 3 – Interpretação visual do teste *BioNexia® Hb/Hp Complex.* O aparecimento de duas linhas indica teste positivo e o aparecimento de uma linha indica teste negativo..... 17

Figura 4 – Interpretação visual do teste Imuno Rápido Sangue Oculto®. O aparecimento de uma linha indica teste negativo e o aparecimento de duas linhas indica teste positivo. O não aparecimento de linha indica teste inválido..... 18

Figura 5 – Interpretação visual do teste *Feca-Cult One Step Teste*®. O aparecimento de duas linhas indica teste positivo e o aparecimento de uma linha indica teste negativo. O não aparecimento de linha indica teste inválido..... 19

Figura 6 – Avaliação gráfica da sensibilidade e especificidade dos testes de PSOF..... 29

Figura 7 – Avaliação gráfica do VPP e VPN dos testes de PSOF..... 29

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características da população avaliada..... 22

Tabela 2 – Indicações clínicas da colonoscopia..... 23

Tabela 3 – Achados da colonoscopia..... 24

Tabela 4 – Colonoscopia quanto à fonte de sangramento colorretal.. 25

Tabela 5 – Resultado dos testes de PSOF..... 25

Tabela 6 – Resultado PSOF *o*-toluidina e categorização da colonoscopia..... 26

Tabela 7 – Resultado PSOF *BioNexia® Hb/Hp Complex* e categorização da colonoscopia..... 26

Tabela 8 – Resultado PSOF Imuno Rápido Sangue Oculto® e categorização da colonoscopia..... 27

Tabela 9 – Resultado PSOF *Feca-Cult One Step Teste®* e categorização da colonoscopia..... 27

Tabela 10 – Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN dos testes de PSOF..... 28

Tabela 11 – Resultado PSOF *o*-toluidina em relação à colonoscopia no grupo que não respeitou a dieta..... 30

Tabela 12 – Avaliação dos testes de PSOF em relação à colonoscopia no grupo que usou medicamentos interferentes..... 31

Tabela 13 – Avaliação dos testes de PSOF em relação à presença de pólipo >1cm..... 32

Tabela 14 – Avaliação dos testes de PSOF em relação à presença de lesão infiltrativa..... 33

Resumo

Borges LV. *Comparação entre testes químico (o-toluidina) e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: O sangramento colorretal é considerado um sinal de alarme e não deve ser ignorado. A perda de sangue pode não ser identificada pelo paciente, o que caracteriza a presença de sangue oculto. Este diagnóstico pode ser confirmado por testes de Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes (PSOF), através de métodos químicos ou imunoquímicos de identificação da hemoglobina. O resultado positivo de um teste de PSOF requer investigação complementar com colonoscopia, exame invasivo, de alto custo e que exige preparo intestinal. Justifica-se, portanto, a aplicação de um teste diagnóstico mais sensível e específico. No presente estudo, foram avaliados quatro diferentes testes de PSOF em 176 pacientes submetidos à colonoscopia e seus resultados foram comparados. **Objetivos**: 1) avaliar o grau de concordância entre os testes de PSOF e a colonoscopia. 2) avaliar a sensibilidade, a especificidade e os valores de predição dos testes químico e imunoquímico de PSOF, em pacientes submetidos à colonoscopia. **Métodos**: Pacientes com indicação de realizar colonoscopia foram submetidos também à PSOF pelo método químico (*o*-toluidina) e pelo método imunoquímico, empregando três kits comerciais disponíveis no mercado. Os pacientes foram avaliados quanto à indicação do exame colonoscópico, resultado da colonoscopia e uso de alimentos e medicamentos que pudessem interferir no resultado dos testes fecais. Fundamentado nos achados endoscópicos, a colonoscopia foi categorizada em positiva ou negativa, de acordo com a possível fonte de sangramento colorretal. O grau de concordância entre os testes de PSOF foi avaliado pelo índice Kappa. **Resultados**: Dos 176 pacientes, houve predomínio do sexo feminino (64,8%), com média de idade de 55,5 anos. As indicações clínicas mais frequentes para realização de colonoscopia foram alteração do hábito intestinal, doença inflamatória intestinal, dor abdominal e anemia. Os principais achados foram pólipos < 1 cm, doença diverticular não complicada do cólon e exame normal. Quarenta e quatro (25%) colonoscopias foram categorizadas como positivas quanto à fonte de sangramento colorretal. Observou-se concordância ($p<0,05$) entre todos os testes avaliados e a colonoscopia. O teste da *o*-toluidina apresentou concordância pobre (Kappa 0,03), enquanto os demais testes apresentaram concordância moderada (Kappa entre 0,43-0,48). O teste da *o*-toluidina revelou menor sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo em comparação aos testes imunoquímicos. **Conclusões**: Os testes imunoquímicos apresentaram melhores índices de concordância com a colonoscopia, quando comparados ao teste da *o*-toluidina. Os testes imunoquímicos revelaram maior sensibilidade, especificidade e valores de predição na detecção de sangramento colorretal.

Abstract

Borges LV. *Comparison between chemical (toluidine) and immunochemical faecal occult blood tests and correlation with the colonoscopic findings.* [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: Colorectal bleeding is considered an alarm sign and should not be ignored. Blood loss can not be identified by the patient, which characterizes the presence of occult blood. This diagnosis can be confirmed by Faecal Occult Blood Testing (FOBT), through chemical or immunochemical methods. The positive outcome of a test requires complementary research FOBT with colonoscopy, an examination of invasive, costly and requires bowel preparation. It is justifiable, therefore, the application of diagnostic tests with better sensitivity and specificity. In the present study, we evaluated four different tests of PSOF in 176 patients undergoing colonoscopy and their results were compared. **Objectives**: 1) evaluate the degree of concordance between the PSOF tests and colonoscopy 2) assess the sensitivity, the specificity and the prediction values of the chemical and immunochemical FOBTs, in patients undergoing colonoscopy. **Methods**: Patients with indication of perform colonoscopy were subjected also to FOBT by the chemical method (toluidine test) and by the immunochemical method employing three commercial kits available in the market. Patients were evaluated regarding the indication of the colonoscopic examination, colonoscopy result, and use of foods and drugs that could interfere in the results of the faecal tests. Based on the endoscopic findings, the colonoscopy was rated as positive or negative, according to the possible colorectal bleeding source. The degree of accordance between FOBTs was evaluated by the Kappa index. **Results**: Among the 176 patients, there was a predominance of female gender (64.8%) with an average age of 55.5 years old. The most frequent clinical indication for colonoscopy were bowel habit changes, inflammatory bowel disease, abdominal pain and anemia. The main findings of colonoscopy were polyps <1 cm, uncomplicated colonic diverticular disease and normal exam. Forty-four (25%) colonoscopies were categorized as positive as to the possible source of colorectal bleeding. There was agreement ($p<0.05$) between all tests evaluated and the colonoscopy. The toluidine test presented poor accordance (Kappa 0.03), while the others showed moderate concordance (Kappa 0.43-0.48). The toluidine test showed less sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value compared to immunochemical tests. **Conclusion**s: Immunochemical tests showed the best indexes of agreement with colonoscopy, when compared to the toluidine test. The immunochemical tests have shown greater sensitivity, specificity and predictive values in detecting colorectal bleeding.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sangramento do trato digestório e metabolismo da hemoglobina

Considera-se fisiológica a perda de 0,5 a 1,5 mL de sangue por dia pelo trato gastrointestinal (TGI), o que equivale a até 2 mg de hemoglobina por grama de fezes.[1-3] A presença de hemoglobina nas fezes acima desse nível, por outro lado, não é normal e a sua detecção indica sangramento oriundo do TGI.

O sangramento digestivo com volume maior que 150 mL exterioriza-se através de melena ou hematoquezia e habitualmente é percebido pelo paciente.[4-6] Sangramento de menor volume, a depender da localização anatômica, do tempo de trânsito intestinal, do metabolismo intraluminal da hemoglobina e da sua regularidade pode ou não ser identificado nas fezes.[6] Sangramento que não altera a coloração das fezes e passa despercebido, tanto para o paciente quanto para o médico, caracteriza a presença de sangue oculto, que pode ser diagnosticada pelas manifestações da anemia por deficiência de ferro, ou, pela pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF).[7]

Os testes que pesquisam sangue oculto nas fezes foram idealizados para rastreamento do câncer colorretal (CCR), mas podem detectar sangramentos por outras causas e provenientes de outras porções do trato digestivo.

Para a identificação de sangue nas fezes, existem os testes químicos e imunoquímicos de pesquisa de sangue oculto.

- Testes químicos de PSOF baseados no guáiaco: detectam a fração heme da hemoglobina;

- Testes químicos de PSOF baseados na heme-porfirina: detectam o heme e a porfirina derivada da quebra de fração heme da hemoglobina;
- Testes imunoquímicos de PSOF: detectam a fração globina da hemoglobina.

A compreensão do metabolismo gastrointestinal da hemoglobina auxilia no entendimento das limitações e aplicações práticas dos diferentes métodos de PSOF (Figura 1). A hemoglobina é clivada nas frações heme e globina por ação das proteases gástrica e/ou pancreática no TGI superior. Uma pequena quantidade do heme é absorvida no intestino delgado e a fração não absorvida é convertida em porfirina e ferro nesse mesmo segmento do trato digestório ou por ação das bactérias do cólon. A globina é igualmente digerida no TGI superior por ação da pepsina gástrica e das proteases, mas, também é metabolizada no cólon por intermédio das bactérias.[8]

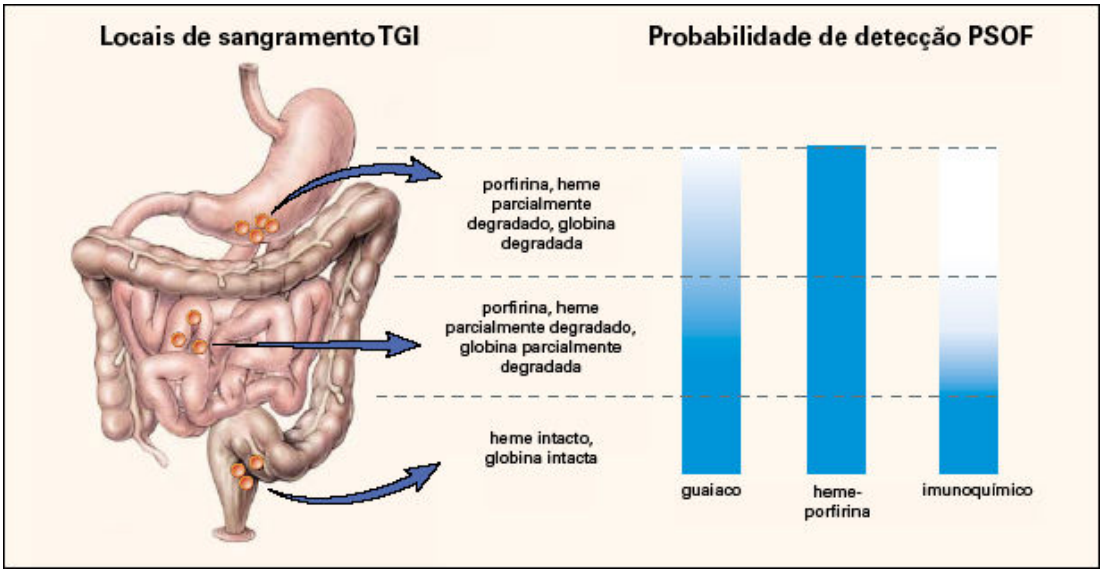


Figura 1 – Locais de sangramento do trato gastrointestinal, metabolismo intraluminal da hemoglobina e acurácia dos testes de PSOF. **Fonte**: Rockey, 1999.[8]

Os testes baseados no guáiaco são preferidos na detecção de lesões maiores e de localização mais distal, entretanto, podem identificar também o heme proveniente do TGI superior.[9] Os testes imunoquímicos, por utilizarem anticorpos contra epítopos da globina, não são capazes de identificar sangue do TGI alto, uma vez que essa proteína desaparece após ação enzimática. Esses testes detectam sangramento de origem cólica, em quantidade tão pequena quanto 0,3 mL de sangue adicionado às fezes.[10] As lesões do cólon esquerdo são melhor identificadas que as do cólon direito.[11]

1.2 Importância dos testes de PSOF

O sangramento do TGI, independente da forma de apresentação é sempre um sinal de alarme e não deve ser ignorado. No diagnóstico diferencial as causas mais frequentes incluem: CCR, esofagite, úlcera péptica, gastrite, doença inflamatória intestinal (DII), angiectasia, gastropatia hipertensiva portal, doença diverticular, doença celíaca e ectasia vascular antral. Causas menos comuns como cânceres gastroesofágicos, hemossuco pancreático, hemobilia, fistula aortoentérica, endometriose e infecções também devem ser consideradas.[12]

Especial atenção deve ser dispensada ao CCR por se tratar de doença frequente e letal. O câncer do cólon e reto configura-se como o terceiro tipo de câncer mais comum entre os homens e segundo mais frequente entre as mulheres. Cerca de 60% dos casos de CCR ocorrem em regiões mais desenvolvidas. Para o Brasil, no ano de 2012, esperam-se mais de 30 mil casos novos de câncer de cólon e reto. Esse valor corresponde a um risco estimado de 15 a 16 casos novos a cada 100 mil pessoas.[13]

Infelizmente, na maioria dos casos, quando os sintomas do CCR manifestam-se, a doença encontra-se em estadiamento avançado, com

baixas taxas de cura e grande desembolso de recursos para o tratamento. O prognóstico desta enfermidade é promissor se o diagnostico for realizado na fase inicial. A sobrevida do CCR precoce pode atingir até 90% em cinco anos. Quando a doença apresenta comprometimento loco-regional a sobrevida cai para 68% e nos casos com metástase a distância, reduz-se a apenas 10% em cinco anos.[14]

Os programas de rastreamento populacional de médio risco para CCR têm sido fortemente recomendados pelas organizações de saúde de vários países.[15-17] com objetivo de diminuir a mortalidade através da maior detecção de formas precoces da doença.[14] A maioria dos programas de rastreamento são direcionados para detecção de CCR invasivo e adenomas avançados, estes últimos definidos como pólipos ≥ 10 mm ou com alto grau de displasia ou componente viloso à histologia.[18]

As estratégias de triagem variam entre os países onde são aplicadas, mas invariavelmente incluem testes de PSOF, exames de endoscopia digestiva baixa (retossigmoidoscopia e/ou colonoscopia) e exames de imagem.[16,18-21]

O racional da aplicação dos testes de PSOF para rastreio deve-se à expectativa do CCR e do adenoma avançado evoluírem com sangramento. Estudos clínicos randomizados demonstraram que os testes de PSOF baseados no guáiaco, como método de rastreamento para o CCR, comprovadamente reduziram a mortalidade por esse tipo de neoplasia.[22-25] Nenhum método imunoquímico foi testado em ensaio clínico randomizado, cujo desfecho fosse a redução da mortalidade pelo CCR.[18]

1.3 Métodos laboratoriais para PSOF

1.3.1 Testes químicos de PSOF

a) Testes baseados no guáiaco

O teste do guáiaco baseia-se na atividade pseudoperoxidase que a porção heme da hemoglobina exerce. Tal atividade converte o guáiaco, inicialmente incolor, em uma cor azul ou azul esverdeada, desde que na presença de um doador de oxigênio como o peróxido de hidrogênio.[8] Esta reação química torna-se visível se sangue estiver presente nas fezes.

A probabilidade do teste baseado no guáiaco ser positivo é proporcional à quantidade de heme, que depende da localização e do tamanho da lesão sangrante.[26,27] Muitas variáveis influenciam o resultado do teste do guáiaco, inclusive fatores dietéticos e medicamentosos. Alguns alimentos contêm peroxidase e podem tornar positivo o teste, mesmo na ausência de sangramento. Citamos como exemplos as carnes vermelhas (pela presença de mioglobina e hemoglobina) e algumas verduras e legumes como rabanete, nabo, tomate, couve-flor e brócolis.[28] Medicamentos contendo salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais e anticoagulantes orais também aumentam as taxas de resultados falso-positivos.[29] A vitamina C em altas doses, por outro lado, pode suprimir a atividade da pseudoperoxidase e resultar em exame falso-negativo.[30]

Diante da interferência da dieta e de alguns medicamentos na acurácia dos testes de PSOF baseados no guáiaco, justifica-se a orientação de preparo específico para realizar este exame. A restrição dietética foi inicialmente sugerida por Greegor[31], em 1971, entretanto, uma metanálise acerca dessa limitação durante a PSOF baseada no guáiaco não demonstrou taxas diferentes de positividade entre pacientes que seguiram uma dieta restritiva e aqueles que não seguiram semelhante restrição.[28]

Este método de PSOF apresenta como vantagens: baixo custo, facilidade de execução e estabilidade dos reagentes usados, mantendo as amostras viáveis à temperatura ambiente.[30]

b) Testes baseados na heme-porfirina

O teste de heme-porfirina, *HemoQuant* (*Mayo Medical Laboratories, Rochester, Minnesota*), mede espectrofluorimetricamente a porfirina, fornecendo a quantidade exata de hemoglobina presente nas fezes. É capaz de detectar sangue proveniente de qualquer segmento do TGI, sendo a melhor opção entre os testes de PSOF na identificação das lesões sangrantes da porção superior.[32]

As peroxidades presentes nos alimentos não afetam esse tipo de teste, com exceção da hemoglobina não humana.[8]

A necessidade de processamento exclusivo em laboratório e as altas taxas de falso-positivos têm limitado sua aplicação clínica.

1.3.2 Testes imunoquímicos de PSOF

Os testes imunoquímicos, também chamados de testes imunológicos ou de imunocromatografia de captura, usam anticorpos monoclonais e policlonais direcionados aos epítopos da globina humana.[33]

O conceito de aplicar um método imunoquímico para pesquisar sangue oculto nas fezes foi proposto na década de 1970 e a comercialização dessa tecnologia começou na década de 1980.[18,34] Uma grande variedade de testes imunoquímicos são comercializados em todo o mundo, alguns com resultados qualitativos, outros quantitativos.[35]

O método imunológico elimina a necessidade de dieta alimentar antes da coleta e, também, não sofre interferência de hemoglobinas de outras espécies e de altas doses de vitamina C. O fato de dispensar a restrição alimentar melhora substancialmente a aderência ao programa de rastreamento do CCR.[36]

Como a globina é degradada por enzimas do TGI superior, os testes imunoquímicos não detectam o sangue oriundo desse segmento, sendo por esse motivo, mais específicos para sangramentos cólicos.[8,32]

As principais desvantagens dos testes imunológicos são: custo mais elevado, se comparado aos químicos e queda de rendimento caso o material não permaneça refrigerado até sua análise.[30,37]

Um dos primeiros estudos comparando os métodos químico e imunoquímico de PSOF encontrou maior sensibilidade (79% e 69% respectivamente) e menor especificidade (87% e 94% respectivamente) pelo teste químico baseado no guáiaco.[38] Após vários outros estudos semelhantes, uma revisão sistemática reportou que todos os testes imunoquímicos apresentaram maior sensibilidade na detecção de CCR e adenomas avançados que o método químico (*Hemoccult II* não rehidratado), porém, menor especificidade.[20]

1.4 Importância da colonoscopia

O exame de colonoscopia é considerado "padrão-ouro" na propedêutica das afecções dos cólons e reto.[18] Está indicado na avaliação diagnóstica dos sinais e sintomas relacionados às desordens do TGI, no acompanhamento de doenças pré-existentes, no rastreamento do CCR e nas intervenções terapêuticas desses segmentos.[39] É capaz de examinar toda a mucosa, do óstio apendicular à linha denteada, possibilitando a realização de biópsias e a ressecção de pólipos e de cânceres precoces.[18] Entretanto, trata-se de procedimento invasivo e que envolve riscos, os quais podem estar relacionados ao preparo de cólon ou à sedação, ou ainda, serem inerentes ao exame.[40-43] Além disso, tem alto custo e requer preparo intestinal com dieta restritiva e espoliativa.[44,45]

1.5 Justificativa do estudo

O resultado positivo de um teste de PSOF, apesar de não ser um achado específico de CCR ou lesão precursora, determina a necessidade de investigação complementar. A colonoscopia, sempre que possível, deve ser a etapa seguinte de tal avaliação.[18] Justifica-se, portanto, a necessidade de oferecer testes de PSOF que sejam suficientemente acurados, a fim de garantir a continuidade da investigação diagnóstica apenas aos pacientes com real indicação para tal.

Apesar de não existirem dados oficiais, acredita-se que atualmente, muitos laboratórios brasileiros utilizem o teste químico baseado no guáiaco como principal ferramenta na PSOF.[46,47] É possível ainda, que muitos deles façam uso da técnica *in house* ou técnica caseira, doravante denominada teste da ortotoluidina (*o*-toluidina), onde os reagentes são manipulados no próprio laboratório.

Até recentemente, o único método de PSOF padronizado para uso no Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) era o teste da *o*-toluidina.

Desconhecia-se a aceitação dos pacientes atendidos no HC-FMUSP em armazenar as fezes coletadas em ambiente refrigerado até o momento da entrega no laboratório, assim como era ignorada a viabilidade das amostras transportadas pelos próprios, à temperatura ambiente.

Apesar de se tratar de tema extensamente abordado em vários estudos, fazia-se necessária a apreciação da aplicação dos testes imunoquímicos de PSOF em nosso meio.

1.6 Objetivos

Os objetivos primários do presente estudo foram:

1) Avaliar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) do teste da *o*-toluidina e dos testes imunoquímicos na detecção de sangue oculto nas fezes de pacientes submetidos à colonoscopia;
2) Avaliar o grau de concordância entre os testes de PSOF e a colonoscopia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Casuística

Estudo transversal, observacional e prospectivo que avaliou pacientes ambulatoriais submetidos à colonoscopia eletiva.

Entre dezembro de 2009 e setembro de 2012, pacientes acima de 14 anos, de ambos os gêneros, com indicação de realizar colonoscopia no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do Departamento de Gastroenterologia, procedentes dos ambulatórios do HC-FMUSP, foram convidados a participar da pesquisa.

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram colonoscopia e PSOF. Para a PSOF foram utilizados os métodos químico e imunoquímico, o primeiro representado pelo teste da *o*-toluidina, e o segundo, representado por três kits comerciais disponíveis no mercado, a saber: *BioNexia® Hb/Hp Complex* (Dima Diagnostika, Alemanha), Imuno Rápido Sangue Oculto® (Wama Diagnóstica, Brasil) e *Feca-Cult One Step Teste®* (Alamar Tecno Científica LTDA, Brasil).

Critérios de inclusão:

a) Idade ≥ 14 anos;

b) Indicação de realizar colonoscopia.

Critérios de exclusão:

a) Relato de sangue evidente nas fezes nos últimos sete dias;

b) Relato de hematúria nos últimos sete dias;

c) Mulheres em período menstrual;

d) Recusa em realizar o exame de colonoscopia;

e) Recusa em realizar a dieta como parte integrante do preparo para a colonoscopia;

f) Recusa em coletar a amostra de fezes;

g) Doença de base descompensada ou qualquer outra contraindicação à realização do exame endoscópico.

2.2 Metodologia

2.2.1 Seleção e inclusão no estudo

No momento do agendamento da colonoscopia no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia, os pacientes que aceitaram participar da pesquisa receberam orientações sobre o preparo de cólon e a coleta da amostra de fezes.

No dia da realização da colonoscopia, os pacientes participantes que trouxeram a amostra de fezes foram interrogados sobre as condições de coleta da amostra e armazenamento da mesma. Aqueles que haviam executado adequadamente tais procedimentos, respondiam a uma entrevista antes da colonoscopia.

Durante a entrevista os pacientes foram identificados através de nome, gênero, idade, raça, registro geral, registro hospitalar, endereço residencial e telefones de contato. Reuniram-se também informações sobre indicações da colonoscopia, uso de medicações e dieta nos três dias que antecederam o exame.

No que diz respeito à raça, os pacientes foram agrupados em brancos, pretos, pardos e amarelos.

Quanto ao motivo da realização do exame, foram consideradas as seguintes indicações: antecedente familiar de CCR, antecedente pessoal

de CCR, antecedente pessoal de pólipos de cólon, hemorragia digestiva baixa, anemia, emagrecimento, diarreia crônica, obstipação, alteração do hábito intestinal, dor abdominal, alteração de exame de imagem, *check-up*, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e outras indicações.

Foi investigado o uso de antiagregante plaquetário, anticoagulante oral, anti-inflamatório não hormonal, sulfato ferroso e vitamina C, nos três dias anteriores à colonoscopia.

Acerca da dieta, foi interrogado o uso de tomate, molho vermelho, rabanete, beterraba, líquidos de cores fortes e carne vermelha nos dois dias que antecederam o exame.

2.2.2 Coleta e armazenamento das fezes

As fezes foram coletadas sempre antes da ingestão dos comprimidos de Bisacodil, na véspera da colonoscopia.

Os pacientes foram orientados a evacuar em ambiente limpo e seco. Posteriormente, retiravam uma amostra do bolo fecal, com o auxílio de uma espátula.

A amostra fecal foi armazenada em frasco coletor universal, e este, devidamente acondicionado em refrigerador até o momento do seu transporte ao local da entrega.

O frasco coletor foi entregue no dia da realização da colonoscopia, no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia, onde permanecia armazenado em isopor refrigerado, até o encaminhamento para análise.

As amostras com intervalo superior a 24 horas entre a coleta e a entrega do material foram desprezadas.

2.2.3 Preparo do cólon

Os pacientes submeteram-se à dieta sem resíduos nos dois dias que antecediam a colonoscopia (véspera e antevéspera). Todos os pacientes

foram orientados a não ingerir verduras frescas ou cozidas, frutas, alimentos sólidos, carnes, líquidos de cores fortes e leite.

Na véspera do exame fizeram uso de quatro comprimidos de Bisacodil. No dia do exame mantiveram jejum alimentar e receberam Manitol 20% e água potável via oral.

O aspecto das evacuações foi periodicamente monitorado pela equipe da enfermagem e o preparo foi considerado adequado quando da visualização de dejeções líquidas, de coloração amarelo-claro, sem resíduos.

2.2.4 Colonoscopia

Os exames de colonoscopia foram realizados no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP.

Os equipamentos utilizados foram videocolonoscópios modelos CF-VL, CF-V2 e CF-H180, processadoras modelo CV-180 e fontes de luz modelo CLV-180, todos da marca Olympus®.

Os exames foram feitos sob sedação consciente, utilizando midazolam, fentanil e propofol e executados por médicos endoscopistas, que desconheciam o resultado da PSOF.

A colonoscopia foi considerada completa quando o cólon estava em adequadas condições de preparo e alcançava-se a intubação cecal.

Todos os exames e seus achados foram documentados através de relatórios descritivos e imagens, conforme padronização do Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia.

Os resultados da colonoscopia foram categorizados como positivo ou negativo, quanto ao achado de eventual fonte de sangramento colorretal.

No presente estudo foi considerada colonoscopia positiva, aquela em que durante a avaliação de qualquer dos segmentos examinados, fosse

identificada alteração que justificasse sangramento de origem colorretal, a saber:

- DII ativa;
- Moléstia diverticular complicada por sangramento;
- Lesão vascular com sinais de sangramento ativo (espontâneo ou ao toque do aparelho);
- Colites infecciosa, isquêmica, pseudomembranosa ou inespecífica, desde que com solução de continuidade mucosa;
- Pólipo ou lesão polipoide ≥ 10 mm;
- Neoplasia (precoce ou avançada).

Foi considerada colonoscopia negativa, aquela cuja execução atingisse o ceco em adequadas condições de preparo, e não se detectava alteração em cólon e reto capaz de ocasionar sangramento, conforme pormenorizado anteriormente.

2.2.5 Histologia

Os produtos de biópsias, polipectomias e demais materiais coletados durante a colonoscopia, foram acondicionados em frascos coletores universais e preservados em formol 10%. Os frascos foram identificados e encaminhados à Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP, acompanhados de impresso padronizado por esse Setor, contendo informações do material enviado.

Após preparo histológico, as lâminas produzidas foram coradas pela hematoxilina-eosina e examinadas pelo mesmo patologista, que desconhecia o resultado da PSOF.

Quanto à histologia, os pólipos ou lesões polipóides ≥10 mm e as lesões infiltrativas foram agrupados em: pólipo hiperplásico, adenoma, adenocarcinoma e outros.

2.2.6 Pesquisa de sangue oculto nas fezes

As pesquisas de sangue oculto nas fezes foram realizadas no Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP. As análises foram feitas pelo mesmo pesquisador, que desconhecia o resultado da colonoscopia.

A todos os testes de PSOF foram atribuídos os resultados positivo ou negativo.

a) PSOF pelo método químico – teste da *o*-toluidina

Para a pesquisa caseira de sangue oculto nas fezes foram utilizadas a água oxigenada e a *o*-toluidina. A *o*-toluidina é um cromógeno derivado da benzidina. A técnica segue o mesmo princípio do teste baseado no guáiaco, onde a fração heme da hemoglobina, atuando como peroxidase, catalisa a redução da água oxigenada em água, com mudança de cor da *o*-toluidina, inicialmente incolor, para azul esverdeado.

Reagentes:

- Água oxigenada 10 volumes
- Reagente de *o*-toluidina*

o-toluidina	1 g
ácido acético glacial	50 mL
água destilada	25 mL

*O reagente de *o*-toluidina é homogeneizado em becker com bastão magnético em agitador e conservado à 4ºC em frasco âmbar

Procedimento:

As fezes foram manipuladas em capela de exaustão de gases. Cerca de 1 g de fezes foi colocado em um tubo de centrífuga com o auxílio de uma espátula, diluído em 5 mL de água destilada e centrifugado por 10

minutos (min) a 3.000 rotações por minuto. Foram transferidas para outro tubo duas gotas do centrifugado, duas gotas de água oxigenada e três gotas do reagente de *o*-toluidina.

A reação foi considerada positiva se o produto, inicialmente incolor, tomasse a cor azul esverdeado escuro, e negativa, se após dois min não ocorresse mudança de cor (Figura 2).

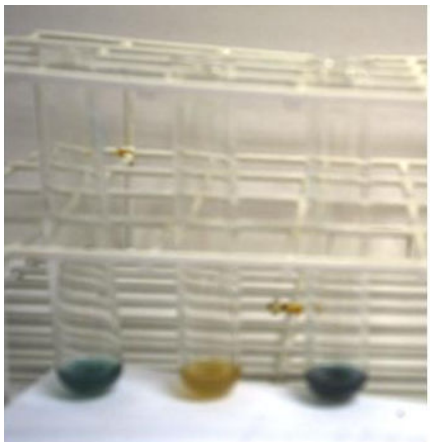


Imagem gentilmente cedida pela Dra. Rejane Mattar

Figura 2 – Interpretação visual do teste da *o*-toluidina. Coloração amarelada indica teste negativo e coloração azul esverdeada indica teste positivo.

b) PSOF pelo método imunoquímico – *BioNexia® Hb/Hp Complex* (Dima Diagnostika, Alemanha)

O *BioNexia® Hb/Hp Complex* é um imunoensaio cromatográfico rápido destinado à detecção qualitativa simultânea de hemoglobina humana livre e do complexo hemoglobina-haptoglobina nas fezes.

A concentração de hemoglobina humana a partir da qual o teste torna-se positivo é 25ng/mL.

O resultado foi obtido por interpretação visual. Houve aparecimento de bandas coloridas no cassete-teste, entre 5 e 15 min.

Procedimento:

A ponta do coletor de amostra foi inserida em três a quatro pontos das fezes armazenadas no coletor universal. A ponta do coletor foi reintroduzida

no tubo com diluente, o qual foi agitado para que houvesse homogeneização. Pingaram-se três gotas do homogeneizado na janela do cassete. A leitura foi realizada após 15 min, conforme recomendação do fabricante.

O resultado foi considerado positivo quando duas linhas róseo-avermelhadas apareciam na janela identificada como sendo da hemoglobina (Hb): uma no ponto identificado como controle (C) e outra no ponto identificado como teste (T). O resultado foi considerado negativo quando apenas uma linha aparecia no ponto identificado como controle (C) (Figura 3).

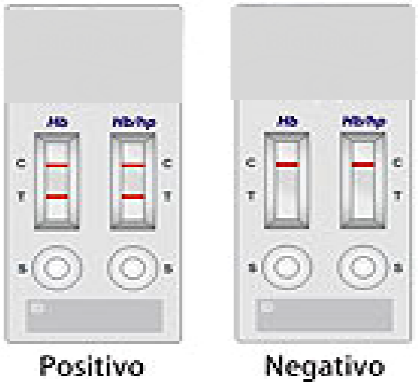


Figura 3 – Interpretação visual do teste *BioNexia® Hb/Hp Complex.* O aparecimento de duas linhas indica teste positivo e o aparecimento de uma linha indica teste negativo.

c) PSOF pelo método imunoquímico – Imuno Rápido Sangue Oculto® (Wama Diagnóstica, Brasil)

O teste Imuno Rápido Sangue Oculto® é um teste imunocromatográfico que utiliza uma combinação de anticorpo monoclonal marcado e anticorpo policlonal anti-hemoglobina humana de fase sólida.

A concentração de hemoglobina humana a partir da qual o teste torna-se positivo é 50ng/mL.

O resultado foi obtido por interpretação visual. Houve aparecimento de bandas coloridas na placa-teste, entre 10 a 15 min.

Procedimento:

A ponta do coletor de amostra foi inserida em três a quatro pontos das fezes armazenadas no coletor universal. A ponta do coletor foi reintroduzida no tubo com diluente, o qual foi agitado para que houvesse homogeneização. Pingaram-se duas gotas do homogeneizado na janela da placa. A leitura foi realizada após 15 minutos, conforme recomendação do fabricante.

O resultado foi considerado positivo quando duas linhas róseo-avermelhadas apareciam na placa, uma no ponto identificado como controle (C) e outra no ponto identificado como teste (T). O resultado foi considerado negativo quando apenas uma linha aparecia no ponto identificado como controle (C) (Figura 4).

Figura 4 – Interpretação visual do teste Imuno Rápido Sangue Oculto®. O aparecimento de uma linha indica teste negativo e o aparecimento de duas linhas indica teste positivo. O não aparecimento de linha indica teste inválido.

d) PSOF pelo método imunoquímico - *Feca-Cult One Step Teste*® (Alamar Tecno Científica LTDA, Brasil)

O *Feca-Cult One Step Teste*® é um teste imunocromatográfico rápido para a determinação qualitativa de hemoglobina humana nas fezes.

A concentração de hemoglobina humana a partir da qual o teste torna-se positivo é 40ng/mL.

O resultado foi obtido por interpretação visual. Houve aparecimento de bandas coloridas na tira-teste, entre 5 e 8 min.

Procedimento:

A ponta do coletor de amostra foi inserida em três a quatro pontos das fezes armazenadas no coletor universal. A ponta do coletor foi reintroduzida no tubo com diluente, o qual foi agitado para que houvesse homogeneização. Pingaram-se duas gotas do homogeneizado na extremidade absorvente da tira. A leitura foi realizada após 8 min, conforme recomendação do fabricante.

O resultado foi considerado positivo quando duas linhas róseo-avermelhadas apareciam na tira, uma no ponto identificado como controle (C) e outra no ponto identificado como teste (T). O resultado foi considerado negativo quando apenas uma linha aparecia no ponto identificado como controle (C) (Figura 5).

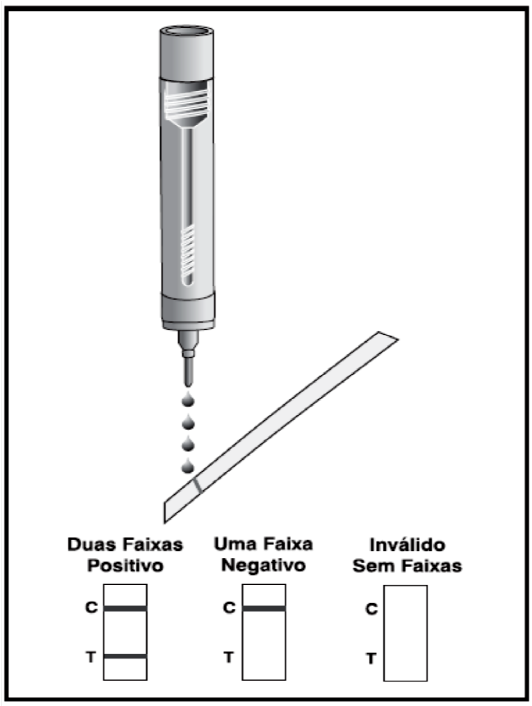


Figura 5 – Interpretação visual do teste *Feca-Cult One Step Teste*®. O aparecimento de duas linhas indica teste positivo e o aparecimento de uma linha indica teste negativo. O não aparecimento de linha indica teste inválido.

2.3 Análise estatística

As informações obtidas para cada paciente foram armazenadas em planilha eletrônica do programa Excel (*Microsoft, USA*).

A análise dos dados foi efetuada através do pacote estatístico *PASW Statistics 18*.

As variáveis foram analisadas em sua forma categorizada, por frequências simples e relativas. Algumas variáveis foram analisadas em tabelas cruzadas.

Para a avaliação dos quatro testes de interesse (testes de PSOF) com relação ao teste considerado padrão "ouro" (colonoscopia) foram analisados sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Para esta análise foi considerado intervalo de confiança de 95%.

Para a avaliação da concordância entre cada um dos testes de PSOF e a colonoscopia foi utilizado o índice Kappa (Quadro 1). Para tal análise foi adotado um nível de significância de 5%.

Quadro 1 – Interpretação do índice Kappa quanto à concordância

Valores de Kappa	Interpretação
<0	Sem concordância
0-0.19	Concordância pobre
0.20-0.39	Concordância fraca
0.40-0.59	Concordância moderada
0.60-0.79	Concordância forte
0.80-1.00	Concordância quase perfeita

Fonte: Landis, Koch[48]

2.4 Ética

O estudo foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº 3304, projeto CAPPesq nº 0680/09).

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, voluntariamente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cuja redação obedece às recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

3. RESULTADOS

3.1 Descrição da amostra

Dos pacientes convidados a participar deste estudo, 190 trouxeram a amostra de fezes na data da realização da colonoscopia.

Foram excluídos 14 pacientes da pesquisa: dois por preparo inadequado do cólon; dois por colonoscopia incompleta; quatro por não terem armazenado as fezes em ambiente refrigerado; seis por terem coletado a amostra com intervalo de mais de 24 horas da análise. Entre os pacientes excluídos por preparo cólico inadequado e exame incompleto, não foram encontradas alterações que justificassem sua inclusão no grupo de colonoscopias positivas quanto a fonte de sangramento colorretal.

Dos 176 pacientes incluídos, a média de idade ± DP foi de 55,5±13,8 anos, com mínimo de 16 e máximo de 90 anos. Houve predomínio de pacientes do gênero feminino (64,8%) e da raça branca (78,4%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características da população avaliada

Características	**n**	**%**
Gênero		
Feminino	114	64,8
Masculino	62	35,2
TOTAL	176	100
Raça		
Brancos	138	78,4
Pardos	23	13,1
Pretos	9	5,1
Amarelos	6	3,4
TOTAL	176	100

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

As indicações mais frequentes para realização de colonoscopia foram alteração do hábito intestinal, doença inflamatória intestinal, dor abdominal e anemia (Tabela 2). Foram consideradas até três indicações clínicas por paciente.

Tabela 2 – Indicações clínicas da colonoscopia

Indicação	**n**	**%**
Alteração do hábito intestinal	22	12,5
Doença Inflamatória Intestinal	20	11,3
Dor abdominal	19	10,8
Anemia	19	10,8
Diarreia crônica	17	9,7
Hemorragia Digestiva Baixa	17	9,7
Emagrecimento	16	9,1
Obstipação	15	8,5
AP pólipos	15	8,5
Check up	11	6,3
Antecedente Pessoal - neoplasia cólon	8	4,5
Antecedente Familiar - neoplasia cólon	6	3,4
Alteração exame imagem	2	1,1
Outras	19	10,7

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Dezenove pacientes não se enquadravam nas indicações previamente listadas e foram agrupados como outras indicações, a saber: sete pacientes com suspeita clínica de DII, três pacientes em avaliação pré-operatória, um paciente com suboclusão intestinal prévia, um paciente com alteração de marcadores tumorais, um paciente com estenose de cólon, um paciente com hipovitaminose, um paciente com neurofibromatose, um paciente com alterações ano-orificiais, um paciente com prolapso retal, um paciente com suspeita de polipose adenomatosa familiar, um paciente com diverticulite prévia.

3.2 Achados da colonoscopia

Os principais achados do exame colonoscópico foram pólipos <1 cm, doença diverticular não complicada do cólon e exame normal (Tabela 3). Foram consideradas todas as alterações encontradas ao exame.

Tabela 3 – Achados da colonoscopia

Achado	**n**	**%**
Pólipo < 1 cm	72	40,9
Doença diverticular do cólon - não complicada	51	29,0
Normal	42	23,9
Pólipo > 1 cm	18	10,2
Alteração inespecífica sem solução mucosa	15	8,5
Lesão vascular sem sangramento	15	8,5
Doença inflamatória intestinal ativa	13	7,4
Alt. Inespecíficas com solução mucosa	12	6,8
Cólon operado	11	6,2
Lesão infiltrativa	4	2,3
DII inativa	4	2,2
Lesão vascular com sangramento	1	0,6
Colite ulcerativa não DII	1	0,6
Outros	3	1,7

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Três pacientes não se enquadravam nos resultados previamente listados e foram agrupados como outros resultados. Dois pacientes apresentaram lesão subepitelial do cólon e um paciente apresentou melanose cólica.

3.3 Categorização da colonoscopia

A categorização da colonoscopia como positiva ou negativa, quanto à possível fonte de sangramento colorretal encontra-se descrita na tabela 4.

Tabela 4 – Colonoscopia quanto à fonte de sangramento colorretal

Colonoscopia	**n**	**%**
Negativa	132	75,0
Positiva	44	25,0

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

3.4 Resultado da PSOF

Os resultados dos testes de PSOF estão listados na Tabela 5. Não houve nenhum resultado classificado como indeterminado.

Tabela 5 – Resultado dos testes de PSOF

Teste PSOF	*o*-toluidina		*BioNexia® Hb/Hp Complex*		Imuno Rápido Sangue Oculto®		*Feca-Cult One Step Teste®*	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Negativo	119	67,6	119	67,6	127	72,2	125	71,0
Positivo	57	32,4	57	32,4	49	27,8	51	29,0
Total	176	100,0	176	100,0	176	100,0	176	100,0

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

3.5 Correlação da PSOF com a colonoscopia e índice Kappa

As correlações de cada teste de PSOF com a colonoscopia, categorizada como positiva ou negativa, quanto à possível fonte de sangramento colorretal, estão apresentadas nas tabelas de 6, 7, 8 e 9. Foi analisada a concordância entre cada teste de PSOF e a colonoscopia. O índice Kappa de concordância está exposto abaixo das respectivas tabelas.

Tabela 6 – Resultado PSOF *o*-toluidina e categorização da colonoscopia

Teste PSOF		**Colonoscopia**				**Total**	
		Negativa		**Positiva**			
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
***o*-toluidina**	Negativo	95	54,0	24	13,6	119	67,6
	Positivo	37	21,0	20	11,4	57	32,4
Total		132	75,0	44	25,0	176	100,0
		Kappa = 0,15			Valor de p=0,032		

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Tabela 7 – Resultado PSOF *BioNexia® Hb/Hp Complex* e categorização da colonoscopia

Teste PSOF		**Colonoscopia**				**Total**	
		Negativa		**Positiva**			
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
BioNexia® Hb/Hp Complex	Negativo	105	59,7	14	8,0	119	67,6
	Positivo	27	15,3	30	17,0	57	32,4
Total		132	75,0	44	25,0	176	100,0
		Kappa = 0,43			Valor de p <0,001		

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Tabela 8 – Resultado PSOF Imuno Rápido Sangue Oculto® e categorização da colonoscopia

Teste PSOF		**Colonoscopia**				**Total**	
		Negativa		**Positiva**			
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Imuno Rápido Sangue Oculto®	Negativo	112	63,6	15	8,5	127	72,2
	Positivo	20	11,4	29	16,5	49	27,8
Total		132	75,0	44	25,0	176	100,0
		Kappa = 0,48			Valor de p <0,001		

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Tabela 9 – Resultado PSOF *Feca-Cult One Step Teste®* e categorização da colonoscopia

Teste PSOF		**Colonoscopia**				**Total**	
		Negativa		**Positiva**			
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Feca-Cult One Step Teste®	Negativo	110	62,5	15	8,5	125	71,0
	Positivo	22	12,5	29	16,5	51	29,0
Total		132	75,0	44	25,0	176	100,0
		Kappa = 0,46			Valor de p <0,001		

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Constatou-se concordância ($p<0,05$) entre os testes avaliados e a colonoscopia. O teste da *o*-toluidina apresentou concordância pobre (Kappa entre 0,00-0,19), enquanto os testes imunoquímicos apresentaram concordância moderada (Kappa entre 0,40-0,59).

3.6 Avaliação da sensibilidade, especificidade e valor de predição dos testes de PSOF

Considerando como verdade a categorização da colonoscopia quanto à possível fonte de sangramento colorretal, foram calculados sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para cada teste de PSOF avaliado (Tabela 10, Figuras 6 e 7).

Tabela 10 – Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN dos testes de PSOF

Medida (%)	**Teste PSOF**			
	o-toluidina	*BioNexia® Hb/Hp Complex*	Imuno Rápido Sangue Oculto®	*Feca-Cult One Step Teste®*
Sensibilidade	45,5	68,2	65,9	65,9
Especificidade	72	79,5	84,8	83,3
Valor preditivo positivo	35,1	52,6	59,2	56,9
Valor preditivo negativo	79,8	88,2	88,2	88

O teste da *o*-toluidina apresentou menores índices para todas as medidas estudadas.

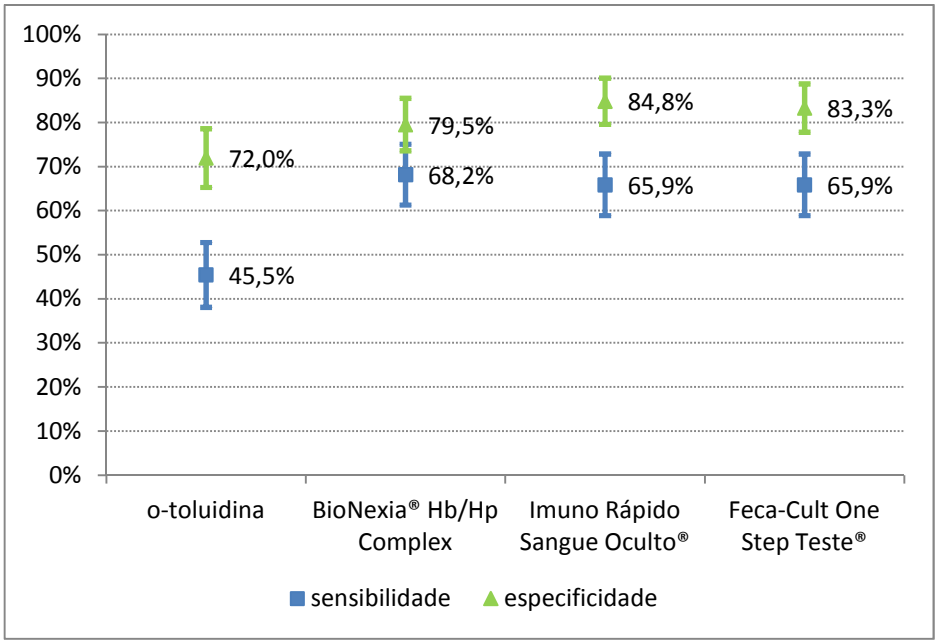
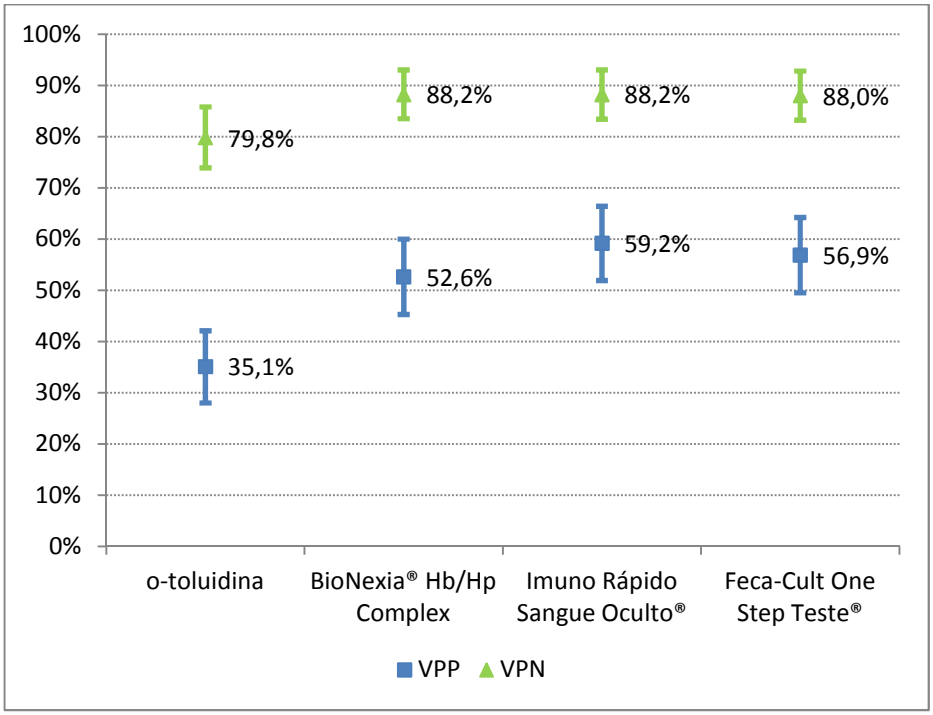


Figura 6 – Avaliação gráfica da sensibilidade e especificidade dos testes de PSOF.



VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo

Figura 7 – Avaliação gráfica do VPP e VPN dos testes de PSOF.

3.7 Avaliação da interferência da dieta no teste da *o*-toluidina

Setenta e dois pacientes fizeram uso de pelo menos um alimento (tomate, molho vermelho, rabanete, beterraba, líquidos de cores fortes e carne vermelha) que pudesse favorecer o resultado falso-positivo pelo teste da *o*-toluidina.

Foi analisada a possível interferência da dieta no resultado do teste (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultado PSOF *o*-toluidina em relação à colonoscopia no grupo que não respeitou a dieta

Teste PSOF		**Colonoscopia**				**Total**	
		Negativa		**Positiva**			
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
o-toluidina	Negativo	36	50,0	11	15,3	47	65,3
	Positivo	13	18,1	12	16,7	25	34,7
Total		49	68,1	23	31,9	72	100

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Observou-se concordância ($p<0,05$) entre o teste avaliado e a colonoscopia, porém, a mesma é considerada fraca de acordo com o índice Kappa.

3.8 Avaliação da interferência de medicamentos nos testes de PSOF

Três pacientes fizeram uso de sulfato ferroso e cinco pacientes fizeram uso de vitamina C nos três dias que antecederam a colonoscopia. Esses pacientes foram excluídos da análise devido a imprecisão das informações prestadas.

Ao todo, dez pacientes fizeram uso de antiagregante plaquetário, anticoagulante oral ou anti-inflamatório não hormonal. Foi analisada a interferência das medicações no resultado dos quatro testes de PSOF, como mostra a tabela 12.

Tabela 12 – Avaliação dos testes de PSOF em relação à colonoscopia no grupo que usou medicamentos interferentes

Teste PSOF	**Resultado PSOF**				**Kappa**	**p-Valor**
	Verdadeiro negativo		Verdadeiro positivo			
	n	%	n	%		
o-toluidina	6	60,0	0	0	0,25	0,429
BioNexia® Hb/Hp Complex	5	50,0	1	10,0	0,09	0,747
Imuno Rápido Sangue Oculto®	6	60,0	1	10,0	0,21	0,49
Feca-Cult One Step Teste®	6	60,0	1	10,0	0,21	0,49

n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

Não se observou concordância ($p>0,05$) entre os testes de PSOF e a colonoscopia, considerando os pacientes que utilizaram pelo menos um dos medicamentos.

3.9 Avaliação dos testes de PSOF na detecção de pólipos > 1cm e de lesões infiltrativas

Como análise complementar, foi avaliada a detecção de pólipo >1cm e de lesão infiltrativa. Calcularam-se sensibilidade, especificidade, VPP e VPN (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 – Avaliação dos testes de PSOF em relação à presença de pólipo >1cm

Medida (%)	**Teste PSOF**			
	o-toluidina	*BioNexia® Hb/Hp Complex*	Imuno Rápido Sangue Oculto®	*Feca-Cult One Step Teste®*
Sensibilidade	55,6	77,8	72,2	72,2
Especificidade	70,3	72,8	77,2	75,9
Valor preditivo positivo	17,5	24,6	26,5	25,5
Valor preditivo negativo	93,3	96,6	96,1	96
Kappa	0,13	0,25	0,28	0,26
p-valor	0,027	<0,001	<0,001	<0,001

Constatou-se concordância pobre ($p<0,05$ e Kappa=0,13) entre o teste da *o*-toluidina e a presença de pólipo >1cm. Para os testes imunoquímicos de PSOF observou-se concordância fraca ($p<0,05$ e Kappa entre 0,20 e 0,39) entre os testes e a presença de pólipo com 1 cm ou mais.

Tabela 14 – Avaliação dos testes de PSOF em relação à presença de lesão infiltrativa

Medida (%)	**Teste PSOF**			
	o-toluidina	*BioNexia® Hb/Hp Complex*	Imuno Rápido Sangue Oculto®	*Feca-Cult One Step Teste®*
Sensibilidade	100,0	75,0	75,0	75,0
Especificidade	69,2	68,6	73,3	72,1
Valor preditivo positivo	7,0	5,3	6,1	5,9
Valor preditivo negativo	100,0	99,2	99,2	99,2
Kappa	0,09	0,05	0,07	0,07
p-valor	0,003	0,065	0,033	0,04

Observou-se pobre concordância ($p<0,05$ e Kappa $<0,19$) para os testes da *o*-toluidina, Imuno Rápido Sangue Oculto® *e Feca-Cult One Step Teste®* na detecção de lesão infiltrativa. Não houve concordância para o teste *BioNexia® Hb/Hp Complex*, considerando esta mesma comparação ($p>0,05$).

5. DISCUSSÃO

Os testes de PSOF são amplamente aceitos como métodos não invasivos e de baixo custo no rastreamento do CCR. Tradicionalmente, os testes baseados no guáiaco, que reagem com a fração heme da hemoglobina, são usados na detecção de sangue oculto. Está bem documentado seu papel na redução da mortalidade por CCR[22-25], contudo, este método ainda experimenta baixa sensibilidade e altos índices de falso-positivos. Mais recentemente, os testes imunoquímicos, específicos para identificação de hemoglobina humana, vêm ganhando interesse devido a sua maior sensibilidade na detecção de adenomas avançados e neoplasias.[35]

No presente estudo, foram avaliados quatro testes de PSOF em 176 pacientes submetidos à colonoscopia e seus resultados foram comparados.

A média de idade da amostra foi semelhante à observada em estudos de Jatobá et al.[49] e Altenburg et al.[50], realizados em nosso meio.

Constatou-se predomínio da participação feminina no presente estudo, e, considerando que não existiu preferência por gênero na ocasião do convite em participar da pesquisa, é provável que a maior motivação em cuidar da saúde entre as mulheres, tenha contribuído para sua participação dominante.[51]

Dos pacientes avaliados, 78% foram da raça branca. Considerando que este quesito foi investigado por autoclassificação, aceito pelo Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), acredita-se que o autorrelato tenha influenciado no predomínio de brancos na presente amostra.[52]

A maioria das indicações para colonoscopia encontra-se dentro dos critérios considerados apropriados pela *ASGE (American Society Gastrointestinal Endoscopy)*.[53]

O achado colonoscópico mais frequente foi pólipo colorretal medindo até 1 cm, seguido por doença diverticular e o exame sem alterações. Estes resultados assemelham-se ao declarado por Jatobá et al.[49] em nosso meio. Uma frequência maior de pólipos colorretais foi observada que a descrita na literatura[54,55], entretanto, a análise baseou-se na dimensão dos pólipos, ignorando sua histologia. Acredita-se, portanto, que as altas taxas encontradas se justifiquem pela coexistência de pólipos não adenomatosos nesse grupo.

Os testes de PSOF foram desenvolvidos para integrarem os exames de rastreio do CCR. Apesar do discernimento de que afecções benignas possam ocasionar sangramento, os estudos que avaliam e comparam os testes disponíveis calculam seu desempenho através da detecção de adenomas avançados e neoplasias malignas. Deste modo, entende-se que o confronto com os dados disponíveis, frequentemente reporte a tais estudos.

Importante ratificar que o objeto principal do presente estudo é a avaliação das medidas de qualidade dos testes diagnósticos disponíveis em nosso meio.

Recente metanálise comparou os métodos químico e imunoquímico de PSOF. Foram incluídos cinco ensaios randomizados que totalizaram mais de 20.000 pacientes, além de 11 estudos de *coorte*.[54] Equiparando aos dados sistematicamente revisados, o teste da *o*-toluidina apresentou menor sensibilidade (45% x 54%) e menor especificidade (72% x 80%) que os testes baseados no guáiaco. Os testes imunoquímicos avaliados no corrente estudo, por outro lado, apresentaram sensibilidade e especificidade semelhante ao descrito por Zhu et al.[54] Os VPP aqui encontrados para o teste da *o*-toluidina e para os testes imunoquímicos, são superiores aos descritos pelo mesmo autor.

Dois estudos nacionais, realizados com pacientes sintomáticos, compararam os achados da colonoscopia aos resultados de testes de PSOF. O estudo de Jatobá et al.[49] avaliou 59 pacientes e utilizou o método químico, baseado na reação da benzidina. Este autor relatou maiores

índices de sensibilidade (63,7%), especificidade (81%) e VPN (88%) que os aqui encontrados, porém, os critérios utilizados para os cálculos das medidas não foram elucidados com detalhes. Já o segundo estudo[50], avaliou 67 pacientes e utilizou o método imunoquímico. Quando comparados os resultados por semelhanças entre os achados colonoscópicos, este autor observou maior sensibilidade (76,5%), porém, menor especificidade (66%) e VPP (43,3%).

No que tange a eventual intervenção de alimentos ricos em peroxidase no teste da *o*-toluidina, curiosamente observou-se melhor concordância entre a colonoscopia e o teste fecal entre aqueles que não respeitaram a dieta, em comparação àqueles que seguiram as orientações de restrição alimentar. É possível que a quantidade ingerida não tenha sido suficiente para alterar o resultado da PSOF. É provável que a vitamina C, presente nos sucos de frutas que habitualmente são usados como forma de hidratação na ocasião do preparo intestinal, tenha inibido a ação enzimática e interferido nos resultados. Acreditamos que a informação detalhada de um diário alimentar, contemplando quantidade e qualidade dos alimentos, poderia esclarecer estas hipóteses.

Desde Greegor[31], recomenda-se restrição alimentar nos dias que antecedem a coleta de amostras de fezes analisadas pelos testes baseados no guáiaco.[25] Uma revisão sistemática, entretanto, reportou que não há evidência que justifique a recomendação de restrição dietética para a coleta de fezes por esse método de PSOF.[55] Considerando que ainda existe pouca participação nos programas de rastreamento do CCR[56], renunciar a dieta que precede o exame pode aumentar a aderência da população aos testes de PSOF.[36]

Em relação ao uso de medicações com propriedades anticoagulantes, observou-se alteração na concordância entre os testes de PSOF e a colonoscopia. Similar ao observado por Clarke et al.[29], é possível que, no presente estudo estas medicações tenham alterado o resultado dos testes fecais. É necessário analisar com cautela essa hipótese, ponderando o

pequeno número de pacientes em uso de antiagregante plaquetário, anticoagulante oral ou anti-inflamatório não hormonal na amostra.

No que se refere à detecção de pólipos >1 cm, todos os testes de PSOF avaliados expressaram aumento da sensibilidade e se mostraram comparáveis à literatura, mantendo porém, menor especificidade e baixo VPP.[54] Considerando a possibilidade de sangramento intermitente para este tipo de lesão, a análise de amostra única de fezes pode explicar a baixa concordância entre a presença de pólipo >1 cm e os testes de PSOF.

Sobre a detecção de neoplasias avançadas, observou-se sensibilidade de 100% para o teste da *o*-toluidina, em comparação a 75% dos testes imunoquímicos. Os testes imunoquímicos deixaram de apontar um caso de lesão infiltrativa, fato que pode ser explicado pela natureza da lesão. A avaliação deste paciente revelou tratar-se de adenocarcinoma primário do duodeno, com infiltração do cólon. Acredita-se, portanto, na degradação da globina no intestino delgado, inviabilizando a identificação da hemoglobina pelos testes imunoquímicos. Para o achado de neoplasias avançadas, a interpretação das medidas de qualidade dos testes deve ser feita com ponderação, dado o pequeno número de casos na amostra.

Sabe-se que o desempenho dos testes de PSOF depende também do método de coleta e armazenamento das fezes, da frequência do sangramento, do tipo de teste usado e da interpretação do resultado.

É pouco provável que o modo de coleta das fezes tenha interferido nos resultados, desfavorecendo algum dos testes de PSOF considerando que todas as análises foram realizadas na mesma amostra fecal e que, aquelas que não preencheram os critérios de adequado armazenamento foram desprezadas.

Compreende-se que qualquer lesão identificada como provável fonte de hemorragia pode sangrar de forma intermitente. Apesar da preocupação em utilizar amostras de fezes colhidas com o menor intervalo possível da realização da colonoscopia, não há garantia que focos de sangramento estivessem ativos no momento da coleta.

No que se refere ao tipo de teste, é importante considerar que, enquanto os testes imunoquímicos tem limite de detecção bem definidos, não se conhece a concentração mínima de hemoglobina que o teste da *o*-toluidina identifica.

Quanto à interpretação dos resultados, é possível que, no caso teste da *o*-toluidina, apesar do domínio das técnicas de execução e leitura, fatores inerentes ao preparo do reagente, à diluição das fezes e à avaliação da coloração obtida tenham interferido no desempenho do teste da *o*-toluidina. Um estudo mostrou que ocorrem consideráveis variações de interpretação quando se utiliza o método químico de PSOF.[57]

Existe a possibilidade de doenças ano-orificiais terem influenciado nos resultados dos testes fecais. O sangramento hemorroidário, principalmente, pode ser causa de resultado falso-positivo por qualquer dos métodos de PSOF.[37] No estudo piloto considerou-se avaliar os pacientes com resultado falso-positivo através de exame proctológico. As dificuldades em definir o possível foco de sangramento de origem orificial e as condições diversas às da coleta, nos desencorajaram a prosseguir com essa avaliação complementar.

5.1 Considerações finais

A principal limitação do presente estudo é a dificuldade em definir como positivo ou negativo o teste considerado padrão “ouro” – a colonoscopia. A categorização da colonoscopia quanto à provável fonte de sangramento colorretal, constitui elemento fundamental para a veracidade dos resultados deste estudo.

Além disso, a maioria das publicações sobre a PSOF são estudos de rastreamento populacional, com grandes amostras e tendo como desfecho o diagnóstico de CCR invasivo e adenomas avançados. Para fins de rastreio, as recomendações atuais determinam a avaliação de três amostras para testes baseados no guáiaco e, uma a duas amostras para validação dos resultados dos testes imunoquímicos.[18,37] Durante o projeto piloto, fez-se tentativa de analisar pelo menos duas amostras de fezes, entretanto, a baixa aderência dos pacientes a esse modelo de estudo inviabilizou a continuidade com mais de uma amostra fecal.

Finalmente, a execução desta pesquisa sinalizou a viabilidade de implantar os testes imunoquímicos em nossa Instituição. A aceitação em preservar as fezes em geladeira e a possibilidade de fazê-lo eram até então desconhecidas nesta população. Havia também, preocupação com a estabilidade do material fecal, considerando que muitos dos pacientes atendidos nesta Instituição residem em localidades afastadas e dependem de transporte público. Apesar de não serem objeto desse estudo, estas informações adicionais foram de grande valor para o planejamento de métodos de rastreamento do CCR em nosso meio.

6. CONCLUSÕES

1. Os testes imunoquímicos de PSOF foram superiores em sensibilidade, especificidade, VPP e VPN ao teste químico da *o*-toluidina na avaliação de eventual fonte de sangramento colorretal, considerando a análise de amostra única de fezes.
2. O teste químico da *o*-toluidina apresentou pobre grau de concordância com a colonoscopia. Os testes imunoquímicos avaliados apresentaram aceitável grau de concordância com a colonoscopia. Os testes imunoquímicos apresentaram comparáveis valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

ANEXOS

Anexo A – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HC

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 19/08/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0680/09**, intitulado: "**COMPARAÇÃO ENTRE TESTES QUÍMICO E IMUNOQUÍMICO DE PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES E CORRELAÇÃO COM OS ACHADOS COLONOSCÓPICOS**" apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto**
Pesquisador (a) Executante: **Luana Vilarinho Borges**

CAPPesq, 19 de Agosto de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

Anexo B – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO: M ( ) F ( )

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M ( ) F ( )

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Comparação entre testes químico e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos**

PESQUISADOR : **Cláudio Lyoiti Hashimoto**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Assistente** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: **CRM-SP: 77.848**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia - Serviço de Gastroenterologia Clínica**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO □ RISCO BAIXO x RISCO MÉDIO□ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : **1 ano**

1. Desenho do estudo e objetivo(s): **o objetivo deste estudo é tentar definir qual o melhor teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes;**

2. Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: **alguns dias antes de realizar o exame de colonoscopia que foi pedido pelo seu médico, o(a) sr(a) coletará um pouco de fezes para pesquisa de sangue oculto. Para colher as fezes, será necessário um preparo por 03 (três) dias, que consiste em não comer certos tipos de alimentos e não tomar certos tipos de remédios. As fezes coletadas passarão por testes que procuram quantidades tão pequenas de sangue, que você não é capaz de ver.**

3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: **o exame de colonoscopia é uma endoscopia do intestino grosso. O médico examina seu intestino através de um tubo flexível que tem uma câmera de vídeo na ponta, que transmite as imagens para uma televisão. Para que o exame não cause desconforto, você receberá pela veia, medicações para ficar tranquilo(a) e não sentir dor.**

4. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: **para colher as fezes para o teste do sangue oculto você não terá desconforto e não correrá riscos. Antes do exame de colonoscopia, é necessário limpar o intestino através de medicações que farão você evacuar muitas vezes. Durante a colonoscopia podem ocorrer complicações causadas pelas medicações administradas ou pela realização do exame, como por exemplo: redução dos batimentos cardíacos e da respiração, aspiração, sangramento ou perfuração, mas são muito raras. É importante explicar que o seu médico pediu o exame de colonoscopia para o seu acompanhamento e as complicações podem ocorrer independente da sua participação neste projeto de pesquisa.**

5. Benefícios para o participante: **colhendo as fezes para o teste, é possível descobrir se você está perdendo sangue pelas fezes, em quantidade que você não é capaz de ver. Isso pode ajudar seu médico no seu tratamento. No futuro este tipo de teste pode ajudar a descobrir doenças antes do aparecimento de sintomas.**

6. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar. **Não há.**

7. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores principais são o Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto e a Dra. Luana V. Borges, que podem ser encontrados no **Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia**, localizado no **2° andar**, **ala G Sul do ICHC** (entrada pela Rua Ovídio Pires de Campos), telefone **3069-7950**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12. Em caso de dano pessoal, causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo: a pesquisa baseia-se na coleta de fezes e isto não causará desconforto ou riscos. O exame de colonoscopia foi solicitado pelo seu médico e as complicações, embora raras podem ocorrer independente da sua participação nesta pesquisa.

13. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Declaro ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Comparação entre testes químico e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos**". Eu discuti com **Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto / Dra Luana Vilarinho Borges** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____

Assinatura do paciente/representante legal Data _____/_____/_____

_____

Assinatura da testemunha Data _____/_____/_____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____

Assinatura do responsável pelo estudo Data _____/_____/_____

Anexo C – Ficha Clínica

PROTOCOLO PSOF X COLONOSCOPIA

COLAR ETIQUETA

DATA:

INDICAÇÃO DO EXAME:

□ história familiar de neoplasia de cólon
□ história pessoal de neoplasia de cólon
□ história pessoal de pólipos intestinais
□ sangramento digestivo baixo – hematoquezia, enterorragia
□ anemia
□ emagrecimento
□ diarréia crônica
□ obstipação
□ alteração do hábito intestinal
□ dor abdominal
□ alteração de exame de imagem
□ *check-up*
□ doença de Crohn
□ RCUI
□ polipose adenomatosa familiar
□ acromegalia
□ outros .....

ANTECEDENTE PESSOAL DE ADENOMA OU NEOPLASIA COLORRETAL:

( ) SIM ( ) NÃO .....

ANTECEDENTE DE NEOPLASIA COLORRETAL EM PARENTE DE 1° GRAU:

( ) SIM ( ) NÃO .....

ANTECEDENTE PESSOAL DE DII:

( ) SIM ( ) NÃO .....

ANTECEDENTE DE DII EM PARENTE DE 1° GRAU:

( ) SIM ( ) NÃO .....

HISTÓRIA DE SANGRAMENO DIGESTIVO BAIXO:
( ) SIM ( ) NÃO
( ) Isolado ( ) até 3 x ( ) >3 x

COMORBIDADES ASSOCIADAS:

MEDICAÇÕES EM USO:

NOS ÚLTIMOS 2 OU 3 DIAS FEZ USO DE:

- antiagregante plaquetário: ( ) NÃO ( ) SIM qual? .....
- anticoagulante oral: ( ) NÃO ( ) SIM qual? .....
- AINH: ( ) NÃO ( ) SIM qual? .....
- suplemento de ferro: ( ) NÃO ( ) SIM qual? .....
- complexo vitamínico: ( ) NÃO ( ) SIM qual? .....
- tomate / molho vermelho: ( ) NÃO ( ) SIM
- rabanete: ( ) NÃO ( ) SIM
- beterraba: ( ) NÃO ( ) SIM
- líquidos de cores fortes ( )NÃO ( ) SIM
- carne vermelha ( ) NÃO ( ) SIM

ACHADOS DA COLONOSCOPIA

□ Exame normal
□ Cólon operado .....
□ DDC não complicada.....
□ DDC complicada .....
□ Lesões vasculares sem sang .....
□ Lesões vasculares com sang .....
□ DII inativa ( ) DC ( ) RCUI.....
□ DII ativa ( ) DC ( ) RCUI.....
□ Colite ulcerativa não DII:.....
□ Retocolite actínica.....
□ Alt inesp sem sç de continuidade mucosa.....
□ Alt inesp com sç de continuidade mucosa.....
□ Pólipo ( ) < 1cm ( ) >1cm.....
□ Lesão infiltrativa.....
□ Outros: .....

COLONOSCOPIA □ negativa □ positiva

Histologia Pólipo >1 cm ( ) adenoma ( ) adenoca ( ) hiperplásco ( ) outros

Histologia Lesão Infiltrativa ( ) adenoma ( ) adenoca ( ) hiperplásco ( ) outros

PSOF

Teste Químico: ( ) negativo ( ) positivo ( ) indeterminado

Teste ALKA: ( ) negativo ( ) positivo ( ) indeterminado

Teste WAMA: ( ) negativo ( ) positivo ( ) indeterminado

Teste INTERLAB: ( ) negativo ( ) positivo ( ) indeterminado

Anexo D, Tabela 10 **–** Intervalos de confiança da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN PSOF *o*-toluidina

Medida	**Resultados (%)**	**Intervalo de Confiança de 95%**	
		Limite inferior (%)	Limite superior (%)
S	45,5	38,1	52,8
E	72,0	65,3	78,6
VPP	35,1	28,0	42,1
VPN	79,8	73,9	85,8

E – especificidade; S – sensibilidade; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo
n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo E, Tabela 10 **–** Intervalos de confiança da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN PSOF *BioNexia® Hb/Hp Complex*

Medida	**Resultados (%)**	**Intervalo de Confiança de 95%**	
		Limite inferior (%)	Limite superior (%)
S	68,2	61,3	75,1
E	79,5	73,6	85,5
VPP	52,6	45,3	60,0
VPN	88,2	83,5	93,0

E – especificidade; S – sensibilidade; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo
n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo F, Tabela 10 **–** Intervalos de confiança da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN PSOF Imuno Rápido Sangue Oculto®

Medida	**Resultados (%)**	**Intervalo de Confiança de 95%**	
		Limite inferior (%)	Limite superior (%)
S	65,9	58,9	72,9
E	84,8	79,6	90,1
VPP	59,2	51,9	66,4
VPN	88,2	83,4	93,0

E – especificidade; S – sensibilidade; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo
n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo G, Tabela 10 – Intervalos de confiança da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN PSOF *Feca-Cult One Step Teste®*

Medida	**Resultados (%)**	**Intervalo de Confiança de 95%**	
		Limite inferior (%)	Limite superior (%)
Sensibilidade	65,9	58,9	72,9
Especificidade	83,3	77,8	88,8
VPP	56,9	49,5	64,2
VPN	88,0	83,2	92,8

E – especificidade; S – sensibilidade; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo
n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo H, Tabela 12 – Resultado PSOF *o*-toluidina em relação à colonoscopia, no grupo que usou medicamentos interferentes

Teste PSOF		**Colonoscopia**		TOTAL
		Negativa n (%)	Positiva n (%)	
o-toluidina	Negativo n (%)	6 (60)	2 (20)	8 (80)
	Positivo n (%)	2 (20)	0 (0)	2 (20)
TOTAL		8 (80)	2 (20)	10 (100)

n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo I, Tabela 12 – Resultado PSOF *BioNexia® Hb/Hp Complex* em relação à colonoscopia, no grupo que usou medicamentos interferentes

Teste PSOF		**Colonoscopia**		TOTAL
		Negativa n (%)	Positiva n (%)	
BioNexia® Hb/Hp Complex	Negativo n (%)	5 (50)	1 (10)	6 (60)
	Positivo n (%)	3 (30)	1 (10)	4 (40)
TOTAL		8 (80)	2 (20)	10 (100)

n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo J, Tabela 12 – Resultado PSOF Imuno Rápido Sangue Oculto® em relação à colonoscopia, no grupo que usou medicamentos interferentes

Teste PSOF		**Colonoscopia**		TOTAL
		Negativa n (%)	Positiva n (%)	
Imuno Rápido Sangue Oculto®	Negativo n (%)	6 (60)	1 (10)	7 (70)
	Positivo n (%)	2 (20)	1 (10)	3 (30)
TOTAL		8 (80)	2 (20)	10 (100)

n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo K, Tabela 12 – Resultado PSOF *Feca-Cult One Step Teste®* em relação à colonoscopia, no grupo que usou medicamentos interferentes

Teste PSOF		**Colonoscopia**		TOTAL
		Negativa n (%)	Positiva n (%)	
Feca-Cult One Step Teste®	Negativo n (%)	6 (60)	1 (10)	7 (70)
	Positivo n (%)	2 (20)	1 (10)	3 (30)
TOTAL		8 (80)	2 (20)	10 (100)

n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Anexo L, Tabela 13 – Resultado PSOF *o*-toluidina em relação à presença de pólipo >1cm

Teste PSOF		**Pólipo ≥ 1 cm**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
o-toluidina	Negativo n (%)	111 (63,1)	8 (4,5)	119 (67,6)
	Positivo n (%)	47 (26,7)	10 (5,7)	57 (32,4)
TOTAL		158 (89,8)	18 (10,2)	176 (100)

Anexo M, Tabela 13 – Resultado PSOF *BioNexia® Hb/Hp Complex* em relação à presença de pólipo >1cm

Teste PSOF		**Pólipo ≥ 1 cm**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
BioNexia® Hb/Hp Complex	Negativo n (%)	115 (65,3)	4 (2,3)	119 (67,6)
	Positivo n (%)	43 (24,4)	14 (8)	57 (32,4)
TOTAL		158 (89,8)	18 (10,2)	176 (100)

Anexo N, Tabela 13 – Resultado PSOF Imuno Rápido Sangue Oculto® em relação à presença de pólipo >1cm

Teste PSOF		**Pólipo ≥ 1 cm**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
Imuno Rápido Sangue Oculto®	Negativo n (%)	122 (69,3)	5 (2,8)	127 (72,2)
	Positivo n (%)	36 (20,5)	13 (7,4)	49 (27,8)
TOTAL		158 (89,8)	18 (10,2)	176 (100)

Anexo O, Tabela 13 – Resultado PSOF *Feca-Cult One Step Teste®* em relação à presença de pólipo >1cm

Teste PSOF		**Pólipo ≥ 1 cm**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
Feca-Cult One Step Teste®	Negativo n (%)	120 (68,2)	5 (2,8)	125 (71)
	Positivo n (%)	38 (21,6)	13 (7,4)	51 (29)
TOTAL		158 (89,8)	18 (10,2)	176 (100)

Anexo P, Tabela 14 – Resultado PSOF *o*-toluidina em relação à presença de lesão infiltrativa

Teste PSOF		**Lesão Infiltrativa**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
o-toluidina	Negativo n (%)	119 (67,6)	0 (0)	119 (67,6)
	Positivo n (%)	53 (30,1)	4 (2,3)	57 (32,4)
TOTAL		172 (97,7)	4 (2,3)	176 (100)

Anexo Q, Tabela 14 – Resultado PSOF *BioNexia® Hb/Hp Complex* em relação à presença de lesão infiltrativa

Teste PSOF		**Lesão Infiltrativa**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
BioNexia® Hb/Hp Complex	Negativo n (%)	118 (67)	1 (0,6)	119 (67,6)
	Positivo n (%)	54 (30,7)	3 (1,7)	57 (32,4)
TOTAL		172 (97,7)	4 (2,3)	176 (100)

Anexo R, Tabela 14 – Resultado PSOF Imuno Rápido Sangue Oculto® em relação à presença de lesão infiltrativa

Teste PSOF		**Lesão Infiltrativa**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
Imuno Rápido Sangue Oculto®	Negativo n (%)	126 (71,6)	1 (0,6)	127 (72,2)
	Positivo n (%)	46 (26,1)	3 (1,7)	49 (27,8)
TOTAL		172 (97,7)	4 (2,3)	176 (100)

Anexo S, Tabela 14 – Resultado PSOF *Feca-Cult One Step Teste®* em relação à presença de lesão infiltrativa

Teste PSOF		**Lesão Infiltrativa**		TOTAL
		Não n (%)	Sim n (%)	
Feca-Cult One Step Teste®	Negativo n (%)	124 (70,5)	1 (0,6)	125 (71)
	Positivo n (%)	48 (27,3)	3 (1,7)	51 (29)
TOTAL		172 (97,7)	4 (2,3)	176 (100)

REFERÊNCIAS

1. Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, Taylor WF, Owen RA. Fecal blood levels in health and disease. A study using HemoQuant. N Engl J Med. 1985;312(22):1422-8.

2. Dybdahl JH, Daae LN, Larsen S. Occult faecal blood loss determined by chemical tests and a 51 Cr method. Scand J Gastroenterol. 1981;16(2):245-52.

3. St John DJ, Young GP. Evaluation of radiochromium blood loss studies in unexplained iron-deficiency anaemia. Aust N Z J Med. 1978;8(2):121-6.

4. Schiff L, Stevens RJ, Shapiro N, Goodman S. Observations on the oral administration of citrate blood in men: effect on stools. Am J Med Sci. 1942;203:409-12.

5. Luke RG, Lees W, Rudick J. Appearances of the stools after the introduction of blood into the caecum. Hearing before the Gut. 1964;5:77-9.

6. Ahlquist DA, McGill DB, Fleming JL, Schwartz S, Wieand HS, Rubin J, et al. Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. Cancer. 1989;63(9):1826-30.

7. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B, Association AG. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2007;133(5):1694-6.

8. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 1999;341(1):38-46.

9. Young GP. Population-based screening for colorectal cancer: Australian research and implementation. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24 Suppl 3:S33-42.

10. Saito H. Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood testing. Jpn J Cancer Res. 1996;87(10):1011-24.

11. Songster CL, Barrows GH, Jarrett DD. Immunochemical detection of fecal occult blood the fecal smear punch-disc test: a new non-invasive screening test for colorectal cancer. Cancer. 1980;45(5 Suppl):1099-102.

12. Travis AC, LaMont JT. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. [Acesso em 08 jan. 2013]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-occult-gastrointestinal-bleeding?source=search_result&search=evaluatio+of+occult&selectedTitle=1~150.

13. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012. [Acesso em 08 jan. 2013]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=2em anexo – Publicação Estimativa.

14. Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. Cancer. 2007;110(10):2119-52.

15. Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint Position Statement by the British Society of Gastroenterology, The Royal College of Physicians, and The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Gut. 2000;46(6):746-8.

16. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology. 2003;124(2):544-60.

17. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56(1):11-25; quiz 49-50.

18. 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(5):1570-95.

19. Leddin DJ, Enns R, Hilsden R, Plourde V, Rabeneck L, Sadowski 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.

20. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008;149(9):638-58.

21. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Colorretal: detecção precoce. [Acesso 08 jan. 2013]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/deteccao_precoce.

22. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993;328(19):1365-71.

23. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet. 1996;348(9040):1472-7.

24. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst. 1999;91(5):434-7.

25. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet. 1996;348(9040):1467-71.

26. Dybdahl JH, Daae LN, Larsen S, Myren J. Occult faecal blood loss determined by a 51Cr method and chemical tests in patients referred for colonoscopy. Scand J Gastroenterol. 1984;19(2):245-54.

27. Herzog P, Holtermüller KH, Preiss J, Fischer J, Ewe K, Schreiber HJ, et al. Fecal blood loss in patients with colonic polyps: a comparison of measurements with 51chromium-labeled erythrocytes and with the Haemoccult test. Gastroenterology. 1982;83(5):957-62

28. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. Eff Clin Pract. 2001;4(4):150-6.

29. Clarke P, Jack F, Carey FA, Steele RJ. Medications with anticoagulant properties increase the likelihood of a negative colonoscopy in faecal occult blood test population screening. Colorectal Dis. 2006;8(5):389-92.

30. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. Int J Cancer. 2011;128(1):3-11.

31. Greegor DH. Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. Cancer. 1971;28(1): 131-4.

32. Harewood GC, McConnell JP, Harrington JJ, Mahoney DW, Ahlquist DA. Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. Mayo Clin Proc. 2002;77(1):23-8.

33. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. J Med Screen. 2007;14(3):132-7.

34. Adams EC, Layman KM. Immunochemical confirmation of gastrointestinal bleeding. Ann Clin Lab Sci. 1974;4(5):343-9.

35. van Dam L, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Performance improvements of stool-based screening tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(4):479-92.

36. Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. Med J Aust. 2001;175(4):195-8.

37. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. Am J Gastroenterol. 2005;100(6):1393-403.

38. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 1996;334(3):155-9.

39. Lee L, Saltzman JR. Overview of colonoscopy in adults [updated Jan, 2 2013; cited 2013 Jan, 22]. Available from: www.uptodate.com.

40. Iqbal CW, Cullinane DC, Schiller HJ, Sawyer MD, Zietlow SP, Farley DR. Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. Arch Surg. 2008;143(7):701-6; discussion 6-7.

41. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. Gastroenterology. 2008;135(6):1899-906, 906.e1.

42. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. Ann Intern Med. 2009;150(12):849-57, W152.

43. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. Ann Intern Med. 2006;145(12):880-6.

44. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. Gastroenterology. 1980;78(5 Pt 1):991-5.

45. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. Gastrointest Endosc. 2005;61(3):378-84.

46. Diz FM, Gondim ANS, Brito AMG. Avaliação da pesquisa de sangue oculto nas fezes sob o ponto de vista dos profissionais gastroenterologistas e das análises clínicas na cidade de Aracaju, Sergipe. Laboratório Central de Biomedicina da Universidade Tiradentes. Aracaju-SE. NewsLab. 2006; edição 77: 122-8.

47. BEPA – Boletim Epidemiológico Paulista. A relevância do câncer colorretal. Colorectal cancer relevancy. Bepa, Agosto, 2009; 6(68).

48. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159-74.

49. Jatobá MP, Candelária PAP, Klug WA, Fang CB, Capelhuchnik P. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e achados colonoscópicos em 60 pacientes. Revista Brasileira de Coloproctologia. 2008;28(4):425-30

50. Altenburg FL, Biondo-Simões MLP, Santiago A. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com alterações nas colonoscopias. Revista Brasileira de Coloproctologia. 2007;27(3):304-9.

51. Figueiredo WoS, Schraiber LB. Male users' and primary care services health professionals' conceptions of gender and possible impacts on men's health, São Paulo, Brazil. Cien Saude Colet. 2011;16(1):935-44.

52. Santos DJS, Palomares NB, Normando D, Quintão CCA. Race versus ethnicity: Differing for better application. Dental Press Journal of Orthodontics. 2010;15:121-4.

53. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. Gastrointest Endosc. 2012;75(6):1127-31.

54. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. J Dig Dis. 2010;11(3):148-60.

55. Konrad G. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: systematic review of the literature. Can Fam Physician. 2010;56(3):229-38.

56. Subramanian S, Klosterman M, Amonkar MM, Hunt TL. Adherence with colorectal cancer screening guidelines: a review. Prev Med. 2004;38(5):536-50.

57. Selinger RR, Norman S, Dominitz JA. Failure of health care professionals to interpret fecal occult blood tests accurately. Am J Med. 2003;114(1):64-7.