

**MAURICIO PAULIN SORBELLO**

**Análise dos resultados do estudo colonoscópico em  
programa de rastreamento populacional organizado para  
câncer colorretal por teste imunquímico fecal em população  
selecionada da cidade de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Vaz Safatle  
Ribeiro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo  
2022**

**MAURICIO PAULIN SORBELLO**

**Análise dos resultados do estudo colonoscópico em  
programa de rastreamento populacional organizado para  
câncer colorretal por teste imunquímico fecal em população  
selecionada da cidade de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Vaz Safatle  
Ribeiro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo  
2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sorbello, Mauricio Paulin

Análise dos resultados do estudo colonoscópico em  
programa de rastreamento populacional organizado  
para câncer colorretal por teste imunoquímico fecal  
em população selecionada da cidade de São Paulo /  
Mauricio Paulin Sorbello. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientadora: Adriana Vaz Safatle Ribeiro.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais 2.Detecção  
precoce de câncer 3.Programas de rastreamento  
4.Programas de triagem diagnóstica 5.Colonoscopia  
6.Pólipos intestinais

USP/FM/DBD-305/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Aos meus pais, Albino e Elizabeth.*

*À minha esposa, Mari Ângela.*

*Aos meus filhos, Enrico e Giulia.*

*À minha irmã, Fernanda.*

*À minha família e aos meus amigos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Esta tese protagoniza mais uma etapa profissional concretizada graças à oportunidade concedida pelo Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior, a quem externo meu eterno agradecimento pela confiança e credibilidade, bem como pelo conhecimento científico e por seus ensinamentos durante nossa convivência no Hospital das Clínicas da FMUSP, cujo início se deu em 2008 e foi se fortificando por ocasião desta pesquisa.

A Deus, por supervisionar meu dia a dia, por oferecer bondade e bênçãos ao longo de meu caminho e por conceder a mim a oportunidade de exercer a nobre missão de cuidar.

Aos pacientes que, mesmo na fragilidade perante a incerteza da condição de saúde, autorizaram e possibilitaram que houvesse base de valor inestimável para este estudo e, conseqüentemente, para o progresso científico.

À minha esposa, Mari Ângela, minha cúmplice, parceira, amor da minha vida, incentivadora e apoiadora incessante de meu crescimento humano e profissional e, em sua serenidade e sabedoria, por pacientemente compreender minha ausência para que este projeto pudesse ser concluído.

Ao meu pai, Prof. Dr. Albino Sorbello, pelo exemplo de amor e compaixão, por seu esforço incansável e sem limites para fazer o melhor e o máximo pelos pacientes, pela família e pelo próximo. Agradeço por seu exemplo de caráter, humildade, honestidade, perseverança, rigor técnico e competência. Mentor, professor, profissional impecável, parceiro e amigo, seus ensinamentos estão eternizados em meu cerne, regendo e norteando princípios inegociáveis de minha vida.

À minha mãe, pelo ventre, amor, educação, amizade, entusiasmo a cada passo dado, pela celebração pura e afetiva das conquistas, por seu acolhimento e suas palavras reconfortantes em momentos de dificuldade, pelas oportunidades e base sólida para meu caminhar e pelo estímulo e apoio para a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, pela confiança creditada, pela tranquilidade e objetividade na condução da orientação, proporcionando uma convivência saudável, amigável e construtiva durante os anos de trabalho juntos.

Ao Prof. Dr. José Eluf Neto, pelos ensinamentos, por sua vasta experiência e liderança no desenho epidemiológico, o que resulta na grandeza estrutural deste projeto viabilizando a execução e a concretização do complexo trabalho de campo.

Ao colega e amigo Dr. Vinicius Pfuetzenreiter, pela amizade e parceria para a realização dos exames de colonoscopia, possibilitando, mais do que a confecção desta tese, o estabelecimento de uma relevante linha de pesquisa em rastreamento do câncer colorretal.

À equipe de enfermagem, secretárias e demais funcionários do Serviço de Colonoscopia da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, pela colaboração e dedicação e, também, por todo cuidado e acolhimento aos pacientes submetidos ao exame de colonoscopia.

Ao coordenador na APS Santa Marcelina, Enf. Joel Levi F. Franco, à Enfa. Diane D. Cohen, a todos os agentes de saúde das Unidades Básicas de Saúde participantes, aos voluntários e àqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram para a concretização deste trabalho.

Ao Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, em especial ao Prof. Dr. Evandro Sobroza de Mello e à Profa. Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira, pelo auxílio na revisão de lâminas e pelo conhecimento transmitido nas discussões dos casos.

Ao professor titular da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia da FMUSP (2005-2021), Prof. Dr. Ivan Ceconello, por seus ensinamentos, pelo constante incentivo ao meu desenvolvimento profissional, pelas oportunidades ao longo dos 14 anos de convivência no Hospital das Clínicas da FMUSP, entre elas, lidimando o convite para realização deste trabalho. Minha gratidão pela confiança para integrar a seleta equipe de cirurgiões do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da FMUSP e de colonoscopistas da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia da FMUSP, sem dúvida, alicerces para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao membro da Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia, Prof. Dr. José Jukemura, pelo incentivo e suporte à realização deste trabalho.

Ao professor titular da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia da FMUSP e membro da Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia, Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, pelo estímulo e apoio ao meu ingresso na Pós-Graduação da FMUSP.

Ao Dr. Paulo Corrêa, por todo ensinamento e pelas oportunidades de cunho científico e profissional em coloproctologia e colonoscopia, entre as quais o convite e a confiança para atuação no serviço de colonoscopia do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo, possibilitando contínuo desenvolvimento e aprimoramentos acadêmico e assistencial. Certamente, esse enriquecimento compôs a base para sustentação dessa etapa. Externo meu imensurável respeito, zêlo e admiração como ser humano, médico, cirurgião e colonoscopista ético, sensato e acolhedor, tenaz multiplicador de conhecimento, exemplo e inspiração.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelo estímulo acadêmico e por todas as oportunidades para colaboração científica e parceria nas atividades em cirurgia experimental durante os anos de residência médica em endoscopia no Hospital das Clínicas da FMUSP. Esses momentos estão guardados com muito apreço por me incentivarem no percurso a este projeto.

Ao Prof. Dr. Dario Birollini, pelas orientações ao longo de minha formação médica, por seu incentivo à pesquisa durante os primeiros passos científicos e pela amizade. Em seu brilhantismo como pessoa e profissional, enaltecido pela grandiosidade de sua humildade genuína, sem dúvida, um dos seres humanos mais extraordinários que conheci.

Aos colegas da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia da FMUSP, pelo conhecimento recebido e amizade.

À estimada Jackeline Oliveira, pela parceria e disponibilidade para organização do extenso banco de dados e estudo estatístico dos resultados.

À querida Maria Helena Vargas, pelo auxílio e dedicação na organização e formatação do conteúdo.

Ao genial Rodrigo Tonan, pela colaboração artística e apoio na estruturação da apresentação.

À secretária da pós-graduação do Programa Ciências em Gastroenterologia, prezada Vilma Libério, pelas orientações e direções fornecidas durante o programa.

Aos meus Professores e Mestres, pela contribuição em minha formação humana e profissional. Vocês são fonte de inspiração para minha constante busca de conhecimento.

Às queridas Lusinete Rodrigues, Rose Lima e Élide Araújo, por todo apoio e incentivo, pelo auxílio diário na organização da agenda profissional, conciliando a rotina às atividades da pós-graduação.



Aos amigos, com os quais partilho os melhores e os mais difíceis momentos da vida. Vocês são parte integrante da minha história e confidentes da minha caminhada. Comemoro e divido com vocês mais esta conquista.

À Sra. Erizene Vasconcelos, pelos cuidados e suporte em nosso lar, auxiliando no dia a dia familiar, para que a dedicação necessária a este trabalho pudesse ser dispensada.

**retidão** (1589 cf. Arrais)

*p.metf.* virtude de seguir, sem desvios, a direção indicada pelo senso de justiça, pela equidade; virtude de estar em conformidade com a razão, com o dever; integridade, lisura, probidade.

Esta tese 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. Serviço 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 Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Situação Mundial do Câncer Colorretal .....	2
1.2 Situação do Câncer Colorretal no Brasil.....	4
1.3 Câncer Colorretal e Rastreamento .....	5
1.4 Teste Imunoquímico Fecal .....	9
1.5 Colonoscopia.....	12
1.6 Situação Atual do Rastreamento para CCR no Brasil .....	14
2 OBJETIVOS .....	16
2.1 Objetivo Geral .....	17
2.2 Objetivos Específicos .....	17
3 MÉTODOS .....	18
3.1 Estrutura do Projeto.....	19
3.1.1 Organizacional .....	19
3.1.1.1 Unidades Básicas de Saúde .....	20
3.1.1.2 Atenção Primária à Saúde Santa Marcelina .....	20
3.1.1.3 Fundação Oncocentro de São Paulo .....	21
3.1.1.4 Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	21
3.1.2 Estrutura Prática.....	22
3.1.2.1 Cronograma de atividades .....	22
3.1.2.2 Aspectos relevantes para implantação .....	24
3.2 Classificação anatomoendoscópica .....	42
3.2.1 Estratificação dos participantes com lesão precursora do CCR .....	42
3.2.2 Classificação geral em grupos segundo os achados colonoscópicos.....	43
4 RESULTADOS.....	45
4.1 Resultados do FIT .....	46
4.2 Resultados Colonoscópicos .....	47
4.2.1 Dados demográficos .....	48
4.2.2 Análise descritiva dos achados .....	49
4.2.2.1 Critérios de qualidade em colonoscopia .....	49
4.2.2.2 Achados diagnósticos .....	50
4.2.3 Análise associativa.....	60
5 DISCUSSÃO .....	67
5.1 Teste Imunoquímico Fecal .....	69

5.2	Colonoscopia.....	70
5.2.1	Taxa de adesão à colonoscopia.....	70
5.2.2	Qualidade em colonoscopia .....	71
5.2.2.1	Qualidade do preparo intestinal .....	72
5.2.2.2	Taxa de intubação cecal .....	72
5.2.2.3	Taxa de complicação .....	73
5.3	Análise Descritiva .....	73
5.3.1	Adenoma, adenoma avançado e lesão serrilhada .....	74
5.3.2	Câncer colorretal .....	75
5.3.3	Neoplasia avançada.....	76
5.3.4	Achados não relacionados ao CCR .....	77
5.4	Análise Associativa.....	78
5.4.1	Sexo .....	78
5.4.2	Idade .....	78
5.4.3	Valores estratificados do FIT.....	79
5.5	Considerações Gerais sobre a Pesquisa .....	82
5.6	Perspectivas para o Rastreamento do CCR.....	83
6	CONCLUSÃO .....	84
7	ANEXOS .....	87
8	REFERÊNCIAS.....	111

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	- Adenoma avançado
ACS	- Agente comunitário de saúde
APS	- Atenção Primária à Saúde
APS-SM	- Atenção Primária à Saúde Santa Marcelina
AST	- Adenoma serrilhado tradicional
CCR	- Câncer colorretal
CCRI	- Câncer colorretal de intervalo
CDG	- Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia
CP	- Colonoscopia
DAG	- Displasia de alto grau
DII	- Doença Inflamatória Intestinal
EMR	- Ressecção endoscópica da mucosa ( <i>Endoscopic mucosal resection</i> )
ESD	- Dissecção endoscópica da submucosa ( <i>Endoscopic submucosal dissection</i> )
ESF	- Estratégia Saúde da Família
FAPESP	- Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo
fHb	- Hemoglobina fecal
FICE	- <i>Fujinon Intelligent Color Enhancement</i>
FIT	- Teste imunológico fecal
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOBT	- Teste de sangue oculto nas fezes
FOSP	- Fundação Oncocentro de São Paulo
GAR	- Grupo “lesões precursoras do câncer colorretal – alto risco”
GBR	- Grupo “lesões precursoras do câncer colorretal – baixo risco”
GCCR	- Grupo “câncer colorretal”
GCPN	- Grupo “colonoscopia normal”

gFOBT	- Teste de sangue oculto nas fezes à base de guáiacó
GNCF-	- Grupo “lesões não relacionadas ao câncer colorretal e não relacionadas ao resultado FIT positivo”
GNCF+	- Grupo “lesões não relacionadas ao câncer colorretal e possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo”
IC 95%	- Intervalo de confiança 95%
ICESP-HC-FMUSP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC-HC-FMUSP	- Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LS	- Lesão serrilhada
LSS	- Lesão séssil serrilhada
LST	- Lesão de crescimento lateral ( <i>Laterally spreading tumor</i> )
NA	- Neoplasia avançada
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PPSUS	- Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em Saúde
RCUI	- Retocolite Ulcerativa Idiopática
RR	- Risco relativo
TAC	- Taxa de adesão à colonoscopia
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDA	- Taxa de detecção de adenoma
TDCCR	- Taxa de detecção de câncer colorretal
TIC	- Taxa de intubação cecal
UBS	- Unidade Básica de Saúde
WHO	- <i>World Health Organization</i>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Incidência mundial por tipo de câncer.....	3
Figura 2 -	Mortalidade mundial por tipo de câncer .....	3
Figura 3 -	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma* .....	4
Figura 4 -	Gráfico demonstrando a estimativa para o ano de 2020 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes, segundo sexo e localização primária das principais neoplasias, no estado de São Paulo e capital .....	5
Figura 5 -	Dispositivo para revestimento do vaso sanitário e coleta das fezes .....	27
Figura 6 -	Flaconetes .....	28
Figura 7 -	Analisador automatizado para amostras do FIT .....	29
Figura 8 -	Processadora de imagens Fujinon VP-4450HD e videocolonoscópio Fujinon EC-600WL .....	32
Figura 9 -	Adenoma tubuloviloso com displasia de alto grau: (a) lesão à luz branca; magnificação de imagem (b) à luz branca e (c) associada à cromoscopia virtual, evidenciando-se padrão vascular irregular; (d) polipectomia com alça diatérmica; (e) leito decorrente da ressecção (base do pedículo); (f) espécime .....	51
Figura 10 -	Lesão de crescimento lateral no reto: adenoma tubuloviloso com foco de adenocarcinoma <i>in situ</i> (a) à luz branca; (b) avaliação do padrão capilar vascular da lesão através de cromoscopia virtual com magnificação de imagem .....	52
Figura 11 -	Adenocarcinoma tubular invasivo moderadamente diferenciado no sigmoide .....	52
Figura 12 -	(a, b, c, d) adenocarcinoma tubular bem diferenciado com grau de invasão até a camada submucosa superficial (SM1); magnificação de imagem (c) à luz branca e (d) à cromoscopia digital, sendo evidenciada área focal com erosão .....	53



Figura 13 - Tratamento de lesão sésil serrilhada no segmento ascendente do cólon através da técnica de Ressecção Endoscópica da Mucosa - (a, b) lesão; (c) injeção submucosa com solução salina; (d) “bolha” submucosa com adequada elevação da lesão; (e) abertura para posicionamento da alça diatérmica; e (f) leito decorrente da ressecção.....	54
Figura 14 - Lesões não relacionadas ao CCR e possivelmente relacionadas ao FIT positivo: (a) ectasia vascular; (b) divertículos, além de pólipos adenomatosos; (c) doença hemorroidária interna; (d) parasitose ( <i>Enterobius vermicularis</i> ).....	57
Figura 15 - Fluxograma do estudo com os principais achados colonoscópicos relacionados ao CCR .....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sobrevida estimada relacionada ao estágio do câncer colorretal, aplicando-se a Classificação TNM** da <i>American Joint Committee on Cancer</i> (Weiser, 2018) - adaptado de IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions (2019) .....	6
Tabela 2 - Principais características do FIT e gFOBT .....	10
Tabela 3 - Estudos nacionais sobre rastreamento do câncer colorretal com a utilização do FIT .....	15
Tabela 4 - Características demográficas dos participantes submetidos ao FIT .....	46
Tabela 5 - Características demográficas dos participantes submetidos à colonoscopia.....	48
Tabela 6 - Resultado categorizado do FIT .....	49
Tabela 7 - Pontuação das condições de preparo intestinal segundo a Escala da Boston (Anexo H).....	50
Tabela 8 - Número de adenomas por participante.....	50
Tabela 9 - Distribuição anatômica dos adenomas .....	55
Tabela 10 - Distribuição anatômica do câncer colorretal .....	56
Tabela 11 - Prevalência de lesões não relacionadas ao câncer colorretal e possivelmente relacionadas ao FIT positivo* .....	57
Tabela 12 - Prevalência de lesões não relacionadas ao câncer colorretal e não relacionadas ao FIT positivo* .....	58
Tabela 13 - Análise associativa dos participantes com adenoma* .....	60
Tabela 14 - Análise associativa dos participantes com adenoma avançado* .....	61
Tabela 15 - Análise associativa dos participantes com CCR*.....	62
Tabela 16 - Análise associativa dos participantes com neoplasia avançada* .....	63

Tabela 17 - Análise associativa de proporções entre sexo, idade, valores do FIT e os grupos estratificados segundo os achados colonoscópicos .....	65
Tabela 18 - Número total de casos e de lesões, taxa de detecção e prevalência por 1.000 participantes rastreados com FIT dos principais achados colonoscópicos relacionados ao CCR .....	66

## RESUMO

Sorbello MP. *Análise dos resultados do estudo colonoscópico em programa de rastreamento populacional organizado para câncer colorretal por teste imunológico fecal em população selecionada da cidade de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** Programas de rastreamento populacional para câncer colorretal (CCR), utilizando o teste imunológico fecal (FIT) seguido de colonoscopia naqueles com resultado FIT positivo, têm sido realizados em diversos países, com alta acurácia. A análise dos resultados colonoscópicos após resultado positivo pode auxiliar no planejamento e otimizar a continuidade dos programas. Estudos regionais são recomendados para melhor compreensão das dificuldades locais a serem superadas para posterior expansão e abrangência nacional do rastreamento. **Objetivos:** Avaliar os resultados colonoscópicos de indivíduos com FIT positivo durante programa organizado de rastreamento para CCR em população adscrita da cidade de São Paulo. **Pacientes e métodos:** Neste estudo populacional prospectivo, indivíduos assintomáticos entre 50 e 75 anos, residentes na cidade de São Paulo (Brasil), foram convidados a participar do programa de rastreamento para CCR utilizando o FIT, com valor de corte do teste em 50 ng/mL. Aqueles com resultado FIT positivo foram encaminhados para realização de colonoscopia. Analisaram-se a taxa de adesão à colonoscopia, os indicadores de qualidade do exame e os achados colonoscópicos. Categorizaram-se os participantes em grupos de acordo com a relevância dos achados e aplicou-se a análise associativa das variáveis demográficas (sexo e idade) e dos valores estratificados de FIT às lesões relacionadas ao CCR, assim como aos grupos. **Resultados:** Retornaram-se 10.057 amostras de FIT, das quais 9.881 foram válidas para análise. Destas, 7,9% (n=776) foram positivas e 68,9% (n=535) dos participantes com resultado FIT

positivo compareceram e foram submetidos à colonoscopia, das quais 525 foram válidas para análise. A taxa de intubação cecal foi de 99,4%, e o preparo intestinal foi considerado adequado em 99% dos exames. Diagnosticaram-se CCR em 5,9% (n=31) dos indivíduos, adenoma em 63,2% (n=332), adenoma avançado (AA) em 31,4% (n=165) e neoplasia avançada (NA) em 33% (n=173) deles. Houve associação entre sexo e presença de adenoma, sendo mais frequente em homens (69,1%) do que em mulheres (59,5%;  $p=0,026$ ). Demonstrou-se associação positiva da idade com a taxa de detecção de CCR ( $p=0,03$ ), bem como dos valores crescentes de FIT com a taxa de detecção de CCR ( $p<0,008$ ), AA ( $p<0,001$ ) e NA ( $p<0,001$ ). Faixa etária e valores de FIT mais elevados apresentaram associação positiva com os grupos CCR ( $p=0,003$ ) e alto risco para CCR ( $p=0,003$ ). Entre outras lesões diagnosticadas e não relacionadas ao CCR, divertículos, afecções orificiais, ectasia vascular e achados inflamatórios inespecíficos foram as mais prevalentes, todas pertencentes ao grupo definido como possivelmente relacionado ao resultado FIT positivo.

**Conclusão:** Os indicadores apontam alta qualidade dos exames colonoscópicos, taxa de detecção de adenoma e CCR relevante em uma população FIT positiva. Os resultados da análise associativa de variáveis, como idade e valor de FIT, com os achados colonoscópicos fortalecem os fundamentos da importância do planejamento em um programa de rastreamento e poderão auxiliar na definição da melhor estratégia para um programa nacional de rastreamento em países com disponibilidade de recursos limitada, como ocorre no Brasil.

Descritores: Neoplasias colorretais; Detecção precoce de câncer; Programas de rastreamento; Programas de triagem diagnóstica; Colonoscopia; Pólipos intestinais.

## ABSTRACT

Sorbello MP. *Colonoscopic findings of an organized population-based colorectal cancer screening program using fecal immunochemical test in the city of São Paulo* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Background:** Population screening programs for colorectal cancer (CRC) using the fecal immunochemical test (FIT) followed by colonoscopy in individuals with a positive FIT result have been performed in several countries with high accuracy. Analysis of colonoscopic findings following a positive FIT result, in turn, can help plan and improve CRC screening programs. Regional studies may help overcome barriers to the implementation of national screening programs. **Patients and methods:** In this population-based, prospective study, asymptomatic individuals aged 50–75 years from São Paulo city (Brazil) were invited to undergo screening for CRC using FIT (cutoff level 50 ng/mL). Participants with positive FIT results were referred for colonoscopy. We evaluated the participants' compliance with colonoscopy, quality indicators for the exam, and colonoscopic findings. We also categorized the participants into groups and evaluated the association of the groups with demographic characteristics and FIT values. **Results:** Of 10,057 FIT samples received, 9,881 were suitable for analysis. Overall, 7.9% (n=776) of the participants had positive FIT results and 68.9% (n=535) accepted to undergo colonoscopy. Results of 525 colonoscopies were evaluable. The cecal intubation rate was 99.4% and the quality of the bowel preparation was considered adequate in 99.0% of the cases. Among the patients undergoing colonoscopy, CRCs were identified in 5.9% (n=31), adenomas in 63.2% (n=332), advanced adenomas (AAs) in 31.4% (n=165), and advanced neoplasias (ANs) in 33.0% (n=173). The percentage of adenomas was higher in men (69.1%) than in women (59.5%; p=0.026). Age

was positively associated with CRC ( $p=0.03$ ), and increased FIT values were associated with CRC ( $p<0.008$ ), AA ( $p<0.001$ ), and AN ( $p<0.001$ ) detection. Increased age and FIT values were positively associated with the CRC group ( $p=0.003$ ) and the high-risk for CRC group ( $p=0.003$ ). Among the diagnosed lesions considered unrelated to CRC, diverticulum, orificial disease, vascular ectasia, and nonspecific inflammatory findings were the most prevalent, all of which were considered non-neoplastic findings and possibly related to a FIT-positive outcome. **Conclusion:** We observed high-quality colonoscopic results and consistent detection rates of CRC and premalignant lesions. The evaluation of associations between relevant variables may help predict the detection of CRC and premalignant lesions and guide the best strategy for national screening programs in countries with limited resources like Brazil.

Descriptors: Colorectal neoplasms; Early detection of cancer; Mass screening; Diagnostic screening programs; Colonoscopy; Polyps.

# **1 INTRODUÇÃO**



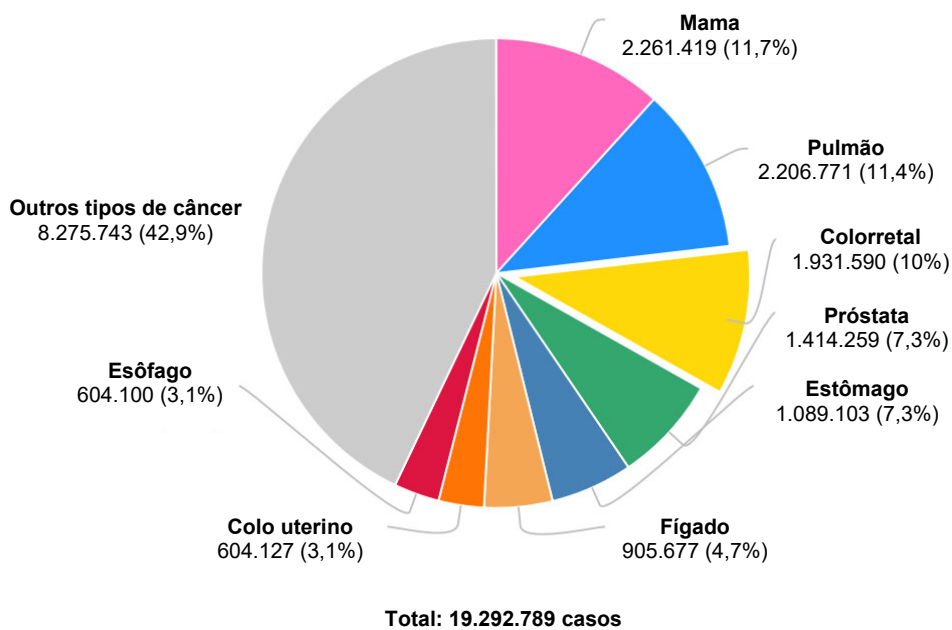
As doenças relacionadas ao envelhecimento populacional apresentam incidência em ascensão, constituindo importante problema de saúde mundial, principalmente em países de média e baixa renda (Karsa *et al.*, 2010). Neste contexto, o câncer é uma das mais significativas delas, posicionado entre as principais responsáveis pela limitação na expectativa de vida populacional mundial, tendo como um dos protagonistas o câncer colorretal (CCR) (World Health Organization [WHO], 2021a).

### **1.1 Situação Mundial do Câncer Colorretal**

De acordo com o registro *GLOBOCAN* da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que o CCR seja o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo<sup>1</sup>, responsável por 10% dos novos casos de câncer diagnosticados, perfazendo 1.931.590 casos em 2020, precedido apenas pelos de mama (11,7%) e pulmão (11,4%) (Figura 1). Corresponde ao segundo em mortalidade (9,4%; 935.173 casos em 2020), atrás apenas do câncer de pulmão, com 18% dos casos no mundo (Figura 2) (WHO, 2021a).

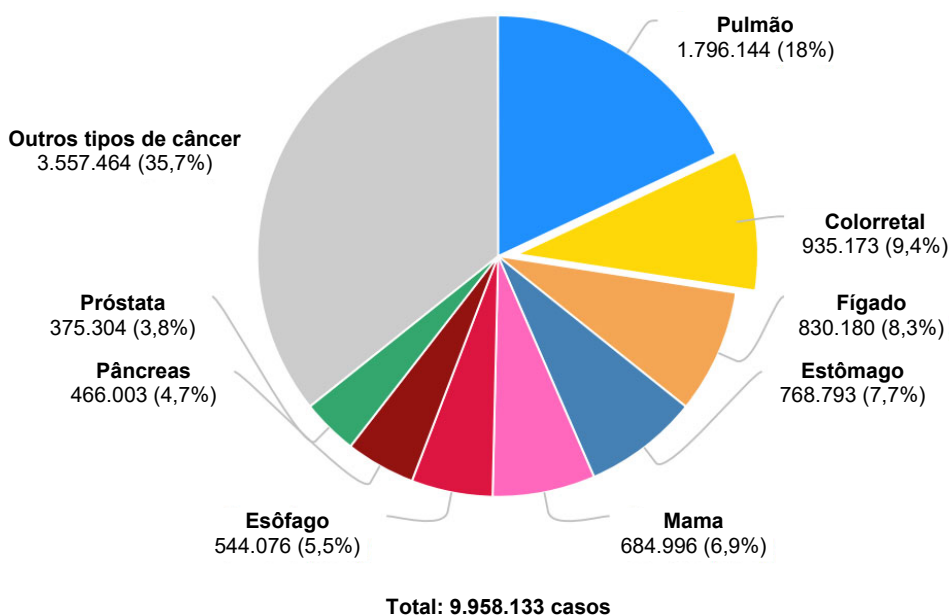
---

<sup>1</sup> Considerando-se ambos os sexos e excluindo-se o câncer de pele não melanoma.



Fonte: Adaptado de *International Agency for Research on Cancer - GLOBOCAN 2020*.

**Figura 1 - Incidência mundial por tipo de câncer**




Fonte: Adaptado de *International Agency for Research on Cancer - GLOBOCAN 2020*.

**Figura 2 - Mortalidade mundial por tipo de câncer**

## 1.2 Situação do Câncer Colorretal no Brasil

No Brasil, a projeção de incidência do CCR para 2020 foi de 41.010 novos casos (Figura 3) segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), correspondendo à taxa de 19,4 por 100 mil habitantes (WHO, 2021b) posicionando-o, também em nosso país, como o terceiro tipo mais incidente na população geral<sup>2</sup> e o segundo por sexo, atrás apenas do câncer de próstata e de mama (INCA, 2020a).

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e Reto	20.540	9,1%			Cólon e Reto	20.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.710	7,5%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.200	5,0%			Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema Nervoso Central	5.220	2,3%

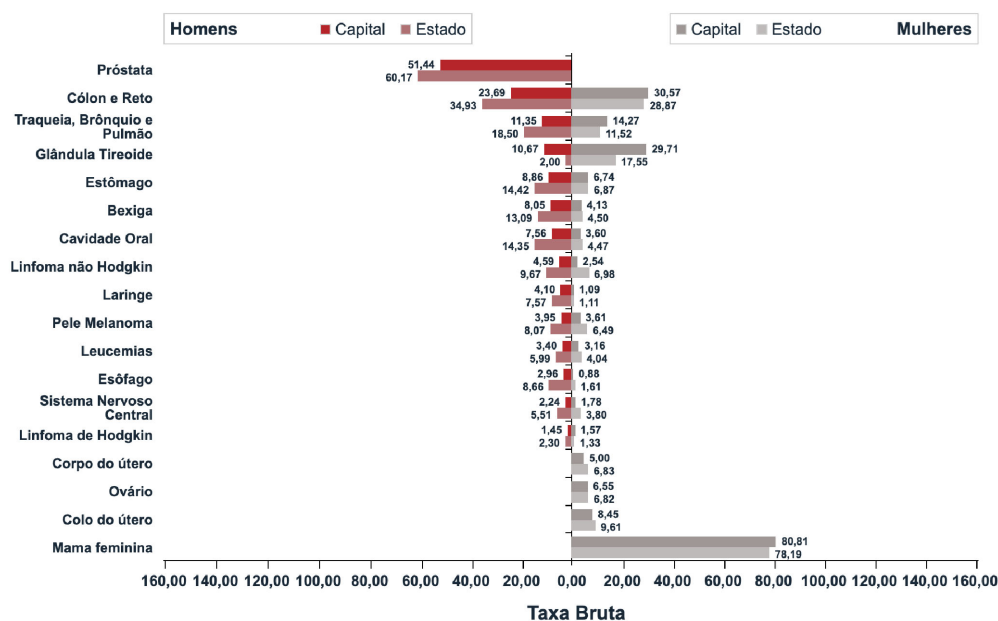
\* Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2020a)

**Figura 3 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma\***

A situação atual torna-se ainda mais relevante ao se avaliar o cenário regional. No estado de São Paulo e na capital, a incidência estimada para homens e mulheres, respectivamente, supera 30 por 100 mil habitantes (Figura 4) (INCA, 2020b), posicionando o Brasil na “zona de atenção” segundo o Banco Mundial, a partir da qual se recomenda priorização no planejamento de ações para contenção no avanço da doença (Gelband *et al.*, 2015).

<sup>2</sup> Excluindo-se os tumores de pele não melanoma.



\*Valores por 100 mil habitantes

Fonte: INCA (2020b)

**Figura 4 - Gráfico demonstrando a estimativa para o ano de 2020 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes, segundo sexo e localização primária das principais neoplasias, no estado de São Paulo e capital**

### 1.3 Câncer Colorretal e Rastreamento

Estima-se que aproximadamente 44,5% dos pacientes diagnosticados com CCR irão falecer da doença independentemente do tratamento, sendo a expectativa de sobrevida significativamente menor quando o diagnóstico ocorre de forma tardia, em estádios avançados (Bray *et al.*, 2018) (Tabela 1). Dados do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP) apontam que os estádios III ou IV da Classificação do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (*American Joint Committee on Cancer*) (Tong *et al.*, 2018) correspondem a cerca de 68% dos casos admitidos para tratamento do câncer de reto, por exemplo (Gestão de Informação em Saúde, 2008-2015, ICESP-HC-FMUSP).

**Tabela 1 - Sobrevida estimada relacionada ao estágio do câncer colorretal, aplicando-se a Classificação TNM\*\* da *American Joint Committee on Cancer* (Weiser, 2018) - adaptado de IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions (2019)**

País	Localização do câncer	Período do diagnóstico	Sobrevida de acordo com o estágio da doença (%)				Seguimento (sobrevida em anos)	Referência
			I	II	III	IV		
Austrália	Colorretal*	2003-2008	95	84	62	9	5	Beckmann <i>et al.</i> (2016)
Canadá	Cólon	2004-2007	94	87	71	13	3	Maringe <i>et al.</i> (2013)
Dinamarca	Cólon	2004-2007	89	87	67	13	3	Maringe <i>et al.</i> (2013)
Europa (EUROCARE)	Colorretal	1990-1991	93	85	53	16	3	Ciccolatto <i>et al.</i> (2005)
Japão	Cólon	1990-1992	94	90	82	16	5	Muto <i>et al.</i> (2001)
Suécia	Cólon	2000-2007	98	91	69	16	3	Maringe <i>et al.</i> (2013)
Reino Unido	Cólon	2000-2007	95	85	58	12	3	Maringe <i>et al.</i> (2013)
EUA (SEER)	Colorretal	1990-1991	94	89	63	16	3	Ciccolatto <i>et al.</i> (2005)

EUROCARE: Estudo baseado no Registro Europeu de Câncer sobre sobrevivência e tratamento de pacientes com câncer; SEER: vigilância, epidemiologia e resultados finais.

\* Apenas a população entre 50 e 79 anos foi incluída. \*\* Tumor, Nodes and Metastases (TNM) Classification: sistema usado para a classificação de tumores malignos e a descrição de sua extensão anatômica desenvolvido pela American Joint Committee on Cancer (AJCC).

O prognóstico é influenciado também pelo nível socioeconômico, esperando-se evolução menos favorável entre grupos de níveis inferiores (Allemani *et al.*, 2015), elevando o desafio para a contenção da doença em nosso país, onde 24,7% e 6,5% da população se encontra na zona de pobreza e extrema pobreza, respectivamente (IBGE, 2020).

Contudo, a frequência do CCR pode ser minimizada através da prevenção e de programas de rastreamento populacional organizado. Tais estratégias estão entre as principais medidas a serem adotadas, sendo amplamente aceitas, já que essa afecção compreende todos os elementos envolvidos nos princípios definidos para sua aplicação (Wilson e Jungner, 1968; Rodney, 1970; Hanselaar, 2002; Brasil, 2010) (Anexos A e B).

Em geral, o rastreamento para CCR é indicado aos indivíduos do denominado "grupo de risco intermediário"<sup>3</sup> (Wolf *et al.*, 2018), compreendendo milhões de pessoas no mundo. Ainda que realizados em diversos países, os programas de rastreamento são raramente estruturados de forma organizada em larga escala, instalados predominantemente em países com renda *per capita* alta ou médio-alta. Apesar do consenso global quanto à sua importância, até o momento, esses programas são oferecidos à minoria da população-alvo mundial e boa parte deles de forma oportunística<sup>4</sup> ou por meio de projetos-piloto (Schreuders *et al.*, 2015).

No Brasil, as recomendações nacionais em relação à prevenção do CCR definidas pelo Ministério da Saúde levam em consideração, além dos aspectos anteriormente citados, as dificuldades oriundas da extensa área territorial e a volumosa população. Através delas, o vigente modelo de Estratégia Saúde da Família (ESF) do Sistema Único de Saúde (SUS) é apontado como base de acesso para o planejamento de programas de rastreamento, utilizando-se as unidades de Atenção Primária à Saúde (APS), em consonância com modelos de países que têm programas consolidados, como o inglês, por exemplo (Brasil, 2010).

---

<sup>3</sup> Grupo de risco intermediário composto pela população em geral, assintomática, dentro da faixa etária definida para rastreamento (habitualmente entre 50 e 75 anos), sem história de lesões precursoras, CCR, radiação pélvica por câncer prévio ou doença inflamatória intestinal, sem antecedente familiar de CCR esporádico, adenoma avançado ou síndrome hereditária relacionada a CCR.

<sup>4</sup> Rastreamento oportunístico é aquele através do qual o indivíduo entra em contato com o serviço de saúde por motivo não relacionado ao rastreamento e este é oferecido de forma individualizada por médico ou profissional de saúde, ou, ainda, este é solicitado diretamente pelo indivíduo ao médico. Nessa forma de abordagem, incorre-se em falta de abrangência, padronização, monitorização, auditoria, compilação de dados e avaliação de critérios de qualidade, sendo menos efetiva e mais onerosa para o sistema de saúde global.

Precedendo o CCR, há longa fase latente pré-clínica (estimada em média de 8 a 10 anos) (Ransohoff *et al.*, 1997; Brenner *et al.*, 2007; Kuntz *et al.*, 2011; Pickhardt *et al.*, 2018), durante a qual há extenso intervalo de oportunidade para intervenção através da detecção de lesões precursoras (prevenção primária) ou do câncer precoce (prevenção secundária) (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, 2019).

Durante essa fase, a grande maioria dos casos de CCR é precedida por lesões adenomatosas. Aproximadamente 70% do CCR esporádico (não hereditário ou familiar) advêm da via adenoma-adenocarcinoma e 25%-30%, da via serrilhada (Cotton *et al.*, 1996). Os adenomas apresentam alta incidência populacional, estimada em até 50% ao longo da vida, crescente com a idade e identificados em cerca de um terço daqueles submetidos ao exame de colonoscopia para rastreamento de CCR (Imperiale *et al.*, 2014; Patel e Kilgore, 2015). O diagnóstico das lesões precursoras ou mesmo do CCR precoce possibilita o tratamento curativo por técnicas menos invasivas, de menor complexidade e risco reduzido ao doente, com melhor relação custo-efetividade, resultando em significativo impacto na redução da mortalidade por CCR, e a colonoscopia é a principal ferramenta utilizada para essa finalidade (Winawer *et al.*, 1993; Saito *et al.*, 1995; Hardcastle *et al.*, 1996; Shaukat *et al.*, 2013; Zorzi *et al.*, 2015; Chui *et al.*, 2015; Giorgi Rossi *et al.*, 2015; Khalili *et al.*, 2020; Dominitz e Levin, 2020).

#### 1.4 Teste Imunoquímico Fecal

Entre as modalidades validadas para o rastreamento do CCR, o princípio da pesquisa de componentes da hemoglobina nas fezes foi o primeiro a ser estudado, constituindo um marco histórico em saúde. Ampla e mundialmente difundido e aceito, serviu como base para o teste de sangue oculto nas fezes (FOBT) (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, 2019), com relevante impacto na redução da mortalidade por CCR de até 33% (Hardcastle *et al.*, 1996; Kronborg *et al.*, 1996; Mandel *et al.*, 1999; Mandel *et al.*, 2000; Scholefield *et al.*, 2012; Shaukat *et al.*, 2013; Elmunzer *et al.*, 2015; Honein-AbouHaidar *et al.*, 2016).

Os principais representantes do FOBT são aqueles à base de guáiacó (gFOBT) e, mais recentemente, o teste imunoquímico fecal (FIT), ambos utilizados como métodos iniciais de triagem, após os quais, os indivíduos com resultado positivo são encaminhados para investigação complementar através de colonoscopia (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, 2019).

Esses testes apresentam como principais vantagens custo-efetividade (Ladabaum, 2020), simplicidade e segurança de sua aplicação, por se tratar de métodos não invasivos, não havendo risco direto à realização do teste, se não pelos decorrentes da exposição à colonoscopia, indicada após resultado positivo (Quintero *et al.*, 2012).

O FIT foi desenvolvido no final dos anos 1970 pelo patologista clínico George H. Barrows e equipe, na Faculdade de Medicina da Universidade de Louisville, em Kentucky, nos EUA. Inicialmente denominado *radial immunoassay for fecal hemoglobin* (imunoensaio radial para hemoglobina



fecal [Hb]) (Barrows *et al.*, 1978), somente em 2012 a sigla FIT foi oficialmente recomendada para sua representação pelo Grupo de Trabalho Especializado da Organização Mundial de Endoscopia (*Expert Working Party - World Endoscopy Organization*) (Allison *et al.*, 2014).

Decorrido mais de um século desde a descrição inicial de seu antecessor (gFOBT) (Boas, 1914) e com pouco mais de quatro décadas desde a publicação que o apresentou à comunidade científica em 1977 (Barrows *et al.*, 1978), atualmente o FIT é mundialmente aceito, demonstrando vantagens relevantes em relação ao gFOBT (Tabela 2) (Imperiale *et al.*, 2004; Wilschut *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2014; Tinmouth *et al.*, 2015; IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, 2019; OC-Sensor, 2021).

**Tabela 2 - Principais características do FIT e gFOBT**

	FIT <sup>b</sup>	gFOBT <sup>c</sup>
Característica do teste	Método imunoturbidimétrico, baseado em uma reação de aglutinação do látex	Reação química de oxidação do guáiaco
Componente detectado nas fezes	Fração HbA0 (alfa-2 beta-2) da hemoglobina humana	Predominantemente fração heme da hemoglobina
Amostra de fezes necessárias	1	3
Leitura	Automatizada	Não automatizada
Influência da dieta e medicações	Não	Sim
Possibilidade de ajuste no valor de corte	Sim	Não
Sensibilidade - detecção de CCR <sup>a</sup> (%)	79-98	13-86
Especificidade - detecção de CCR <sup>a</sup> (%)	91-96	69-86

<sup>a</sup> Câncer colorretal; <sup>b</sup> Teste imunológico fecal; <sup>c</sup> Teste de sangue oculto nas fezes à base de guáiaco

O FIT é sensível a baixas concentrações de diferentes hemoglobinas humanas (exceto a fetal) (Lee *et al.*, 2014), com significativo ganho de sensibilidade e sem perda relevante na especificidade (Wilschut *et al.*, 2011), resultando em superioridade na acurácia quando comparado à de seu precursor. Entre outras vantagens, há a possibilidade de ajuste do valor de corte (Van Veldhuizen *et al.*, 2014), bem como a não interferência em seu desempenho da dieta ou de medicações ingeridas e a necessidade de apenas uma amostra de fezes (Tinmouth *et al.*, 2015). Essas características o posicionam como valiosa opção de teste inicial para rastreamento do CCR, sendo recomendado como sucessor do gFOBT nas atuais diretrizes das mais pujantes entidades internacionais envolvidas com o tema, como a *US Multi Society Task-Force on Colorectal Cancer*, a *Executive Agency for Health and Consumers (European Commission)*, a *Canadian Association of Gastroenterology* e o *The Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer* (Levin *et al.*, 2008; Rabeneck *et al.*, 2012; Allison *et al.*, 2014; Schreuders *et al.*, 2015; Robertson *et al.*, 2017; Shaukat *et al.*, 2021). Assim, a consequente migração da utilização do gFOBT para o FIT ocorreu em diversos países, especialmente europeus, por exemplo, na França, iniciada em 2015 (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, 2019).

## 1.5 Colonoscopia

A colonoscopia é considerada o método disponível mais acurado para o diagnóstico de lesões colorretais. A sensibilidade descrita para sua detecção pode chegar a 100% (Shaukat *et al.*, 2021). Apesar de sua alta acurácia, o risco de CCR diagnosticado nos anos subsequentes a uma colonoscopia negativa realizada para rastreamento existe. Descrito como câncer colorretal de intervalo (CCRI), é extensamente estudado, com estimativa de 1 para 3.174 exames (Intervalo de Confiança 95% [IC 95%]; 1 para 2.710 a 1 para 3.875), correspondendo a cerca de 2,5% a 9% dos casos de CCR diagnosticados, constituindo um relevante e indesejado evento ao longo do período de seguimento entre colonoscopias. Para que haja redução do risco de sua ocorrência, é de suma importância a aferição de medidas de qualidade, bem como a monitorização de resultados e desfechos dos exames realizados, de acordo com as recomendações de diretrizes consagradas na literatura (Ertem *et al.*, 2018; Rutter *et al.*, 2018).

A colonoscopia exerce papel fundamental em um programa de rastreamento, sendo o único teste passível de ser aplicado de forma exclusiva, de modo que, para todos os demais disponíveis, é obrigatoriamente indicado como exame complementar, após resultado positivo do teste inicial (Shaukat *et al.*, 2021). No entanto, como modalidade única em larga escala, sua aplicação exige infraestrutura complexa e, entre os requisitos, são necessários profissionais treinados e serviços de endoscopia com capacidade para absorver a alta demanda, sem que haja atraso no fluxo de investigação ou risco de saturação e colapso na agenda de exames, com consequente retardo diagnóstico (Hassan *et al.*, 2013). São também fatores que dificultam a realização da colonoscopia a necessidade de mudança rigorosa na dieta na véspera do procedimento, o preparo mecânico intestinal e a demanda por ambiente estruturado para

sedação. Dessa forma, é habitualmente indicada para avaliação diagnóstica durante a chamada “segunda etapa” do processo de rastreamento (Liang e Dominitz, 2019). Assim, em um programa baseado no uso inicial do FIT, a aplicação da colonoscopia de alta qualidade àqueles com resultado positivo objetiva o diagnóstico definitivo através da detecção de lesões relacionadas ao CCR (Castells e Quintero, 2015).

Apesar da escassez de estudos randomizados evidenciando o impacto da colonoscopia nos indicadores epidemiológicos relacionados ao CCR (Bretthauer *et al.*, 2016), estudos observacionais (Brenner *et al.*, 2014) demonstram redução de 69% (Risco Relativo [RR] 0,31; IC 95%; 0,12-0,77) na incidência e de 68% (RR 0,32; IC 95%; 0,23-0,43) na mortalidade por CCR e, quando analisada a presença de adenoma, (Winawer *et al.*, 1993) comprovou-se que a ressecção endoscópica das lesões precursoras pode prevenir em até 80% a ocorrência de CCR. Ademais, destaca-se que, após colonoscopia negativa para lesões relacionadas ao CCR, o risco de apresentar a doença ao longo dos anos subsequentes de seguimento é significativamente menor (Brenner *et al.*, 2010), sustentando sua indicação como método de primeira linha e indispensável em programas de rastreamento.

### **1.6 Situação Atual do Rastreamento para CCR no Brasil**

Apesar das recomendações há tempo estabelecidas (Brasil, 2010), até o momento, não há programa consolidado de rastreamento populacional organizado para CCR no Brasil, e a literatura nacional é escassa no tocante aos resultados da utilização do FIT, havendo raros estudos regionais sobre o tema (Tabela 2) (Perez *et al.*, 2008; Teixeira *et al.*, 2017; Maruta e Borba, 2017; Guimarães *et al.*, 2020; Pinheiro, 2018; Mattar *et al.*, 2020; Averbach *et al.*, 2021). Por esse motivo, pesquisas, cujo objetivo é avaliar os achados colonoscópicos, são de grande valia para expansão do conhecimento nacional acerca dos desfechos esperados após resultado do FIT positivo, sendo até mesmo imprescindíveis para estruturação de programas de rastreamento nos quais esse teste será utilizado.

**Tabela 3 - Estudos nacionais sobre rastreamento do câncer colorretal com a utilização do FIT**

Autores	Ano da publicação	Local	Fabricante	Tipo de FIT <sup>a</sup>	Faixa etária (anos)	Testes analisados (n)	Número de rodadas	Positividade do FIT <sup>a</sup> (%)	TAC <sup>b</sup> após FIT-positivo (%)	CPs <sup>c</sup> realizadas (n)	TDCCR <sup>d</sup> (%)	TDA <sup>e</sup> (%)
Perez <i>et al.</i>	2008	Santa Cruz das Palmeiras (SP)	Hemosure <sup>®</sup>	Qualitativo	≥ 40	3.640	1	10,7	54,4	212	4,2	27,8
Teixeira <i>et al.</i>	2017	Porto Alegre (RS)	iFOBT (OC-Light <sup>™</sup> )	Qualitativo	50-75	948	1	9,7	79,3	243	12,3	34,2
Maruta e Borba	2017	São Paulo (SP)	iFOBT (OC-Sensor Diana <sup>™</sup> )	Qualitativo 2013-2014 Quantitativo 2015-2017 ( <i>cutoff</i> 50 ng/mL)	50-75	5.732 (3.869 participantes)	4	5,0	66,4	192	7,8	54,7
Guimarães <i>et al.</i>	2020	Barretos (SP)	Hemosure <sup>®</sup>	Qualitativo	50-65	6.253	1	12,5	84,6	659	5,6	60
Averbach <i>et al.</i>	2021	Belterra (PA)	BioPix <sup>®</sup>	Qualitativo	50-70	1.903	1	3,4	100,0	64	1,6	20,3
Herbert <i>et al.</i>	NP <sup>f</sup>	Piranhas (AL)	iFOBT (OC-Sensor Diana <sup>™</sup> )	Quantitativo ( <i>cutoff</i> 50 ng/mL)	50-70	2.152	1	6,5	92,2	130	0	33,8

<sup>a</sup>Teste Imunoquímico Fecal; <sup>b</sup>Taxa de adesão à colonoscopia; <sup>c</sup>Colonoscopias; <sup>d</sup>Taxa de detecção de câncer colorretal; <sup>e</sup>Taxa de detecção de adenoma. <sup>f</sup>Não publicado.  
CPs: Colonoscopias; TACs: Taxas de adesão à colonoscopia; TDCCR: Taxa de detecção de câncer colorretal

## **2 OBJETIVOS**

## **2.1 Objetivo Geral**

Analisar os resultados do estudo colonoscópico após FIT positivo em programa de rastreamento populacional organizado para CCR, realizado em população selecionada da cidade de São Paulo.

## **2.2 Objetivos Específicos**

- a) Analisar os resultados dos indicadores de qualidade em colonoscopia.
- b) Analisar a taxa de detecção de lesões relacionadas ao CCR.
- c) Descrever as lesões diagnosticadas não relacionadas ao CCR.
- d) Realizar análise associativa das variáveis sexo, idade e valores estratificados do FIT com as lesões relacionadas ao CCR.
- e) Classificar os participantes em grupos para análise associativa de proporções entre eles e as variáveis sexo, idade e valores estratificados do FIT.



## **3 MÉTODOS**

Realizou-se estudo por meio de rastreamento organizado para CCR, em região adscrita da zona leste da cidade de São Paulo, Brasil.

O projeto foi desenvolvido em conjunto com o Departamento de Gastroenterologia - Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia e o Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em associação com a Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) e Atenção Primária à Saúde Santa Marcelina (APS-SM), esta última responsável pelo gerenciamento das Unidades Básicas de Saúde (UBSs) envolvidas. Todas as instituições são públicas ou filantrópicas, com parceria pública estadual (APS-SM).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de todas as instituições envolvidas (Anexo C).

### **3.1 Estrutura do Projeto**

#### **3.1.1 Organizacional**

A seguir, descrevem-se as instituições envolvidas e suas devidas responsabilidades no projeto (Anexo D).

### **3.1.1.1 Unidades Básicas de Saúde**

Este projeto envolveu 13 UBSs sob gerenciamento da APS-SM.

Responsabilidades:

- Seleção da população-alvo a ser convocada para a realização do FIT.
- Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos participantes.
- Obtenção e registro dos dados demográficos dos participantes.
- Avaliação clínica e encaminhamento dos indivíduos com FIT positivo para o Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IC-HC-FMUSP).
- Orientação e programação de vigilância endoscópica dos indivíduos submetidos à colonoscopia.
- Aconselhamento familiar nos casos diagnosticados com CCR.

### **3.1.1.2 Atenção Primária à Saúde Santa Marcelina**

Responsabilidades:

- Convocação da população-alvo inscrita e selecionada nas UBSs para realização do FIT.
- Notificação do resultado, orientações e seguimento dos participantes após a realização do FIT.
- Convocação dos participantes com resultado positivo para o FIT e agendamento para realização de colonoscopia no IC-HC-FMUSP.
- Notificação do resultado da colonoscopia e encaminhamento dos participantes de acordo com os achados do exame à UBS, ao IC-HC-FMUSP ou ao ICESP-HC-FMUSP.

### **3.1.1.3 Fundação Oncocentro de São Paulo**

Responsabilidades:

- Tabulação e análise epidemiológica daqueles submetidos ao FIT.
- Gerenciamento do material coletado para análise.
- Registro dos resultados do FIT.

### **3.1.1.4. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Os dois institutos do complexo Hospital das Clínicas da FMUSP envolvidos no projeto foram o IC-HC-FMUSP e o ICESP-HC-FMUSP.

#### *Instituto Central*

Responsabilidades:

- Análise do FIT.
- Investigação diagnóstica complementar através de colonoscopia de todos que apresentaram FIT positivo.
- Análise anatomopatológica do material oriundo de biópsia e ressecção colonoscópica, realizadas no IC-HC-FMUSP.
- Tratamento e seguimento de todos os pacientes, nos quais não foi diagnosticado CCR, mas sim doença que demande acompanhamento especializado, por exemplo, casos de Doença Inflamatória Intestinal (DII) - Doença de Crohn ou de Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI).

*Instituto do Câncer do Estado de São Paulo*

Responsabilidades:

- Ressecção de lesões colorretais através de dissecação endoscópica da submucosa (ESD), da língua inglesa, *endoscopic submucosal dissection*.
- Tratamento e seguimento multidisciplinar de todos os pacientes que apresentam diagnóstico de CCR.
- Análise anatomopatológica do material oriundo de biópsia, ressecção colonoscópica ou cirúrgica, realizadas no ICESP-HC-FMUSP.

### **3.1.2 Estrutura Prática**

#### **3.1.2.1 Cronograma de atividades**

A implementação foi dividida em seis etapas, descritas a seguir, com encaminhamento gradual da população-alvo, coleta e análise de dados, identificação e correção de imperfeições e atenção contínua à demanda de colonoscopia frente à capacidade de recursos.

##### Etapa 1 - Preparação

- a) Seleção dos indivíduos elegíveis.
- b) Elaboração do cronograma para convocação dos candidatos pelas UBSs e do questionário a ser aplicado como triagem para inclusão.
- c) Contratação de equipe de bolsistas destinada à análise das amostras do FIT.
- d) Aquisição dos itens de consumo e permanentes.
- e) Treinamento da equipe para trabalho de campo e análise dos dados.

### Etapa 2 - Convocação dos participantes para a realização do FIT

- a) Esclarecimentos, orientações e aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo E).
- b) Entrega do *kit* de coleta e agendamento de data para devolução do material na UBS.

### Etapa 3 - Avaliação do FIT

- a) Recebimento, identificação, encaminhamento e análise dos FITs coletados.
- b) Notificação do resultado às UBSs e convocação dos participantes para entrega.

### Etapa 4 - Colonoscopia

- a) Agendamento e orientações aos pacientes com FIT positivo.
- b) Realização do exame e conduta terapêutica endoscópica.
- c) Análise anatomopatológica do material obtido.
- d) Encaminhamento ao ICESP-HC-FMUSP dos portadores de CCR ou lesão com indicação de tratamento através de ESD.

### Etapa 5 - Conduta nos casos de CCR avançado

- a) Agendamento de primeira consulta institucional no ICESP-HC-FMUSP.
- b) Estadiamento, avaliações oncológicas clínica e cirúrgica.
- c) Definição do plano terapêutico em caráter multidisciplinar.
- d) Tratamento segundo plano terapêutico.
- e) Acompanhamentos clínico e cirúrgico.

### Etapa 6 - Análise de dados

- a) Avaliação dos achados anatomoendoscópicos relacionados ao resultado FIT positivo.
- b) Detalhamento descritivo dos achados colonoscópicos e anatomopatológicos das lesões relacionadas ao CCR.
- c) Análise associativa.

#### **3.1.2.2 Aspectos relevantes para implantação**

A seguir, descrevem-se os aspectos práticos aplicados a cada uma das etapas.

##### **- Definição e identificação da população-alvo**

O programa de rastreamento de CCR foi oferecido de forma gratuita aos participantes, independentemente da condição socioeconômica, visando tornar a amostra mais homogênea e aumentar a participação.

Foram definidos como população-alvo os indivíduos adscritos das 13 UBSs participantes, respeitando-se os critérios definidos a seguir:

- a) Critérios de inclusão
  - Indivíduos de ambos os sexos.
  - Idade entre 50 e 75 anos.
  - Matrícula ativa em uma das UBSs cadastradas no estudo.
  - Assintomáticos.
- b) Critérios de exclusão
  - Idade menor de 50 ou maior que 75 anos.

- Diagnóstico estabelecido de DII ou síndromes hereditárias colorretais, como polipose adenomatosa familiar e síndrome de Lynch.
- Antecedente pessoal de CCR.
- Ressecção cirúrgica colorretal prévia.
- Impossibilidade na obtenção do TCLE.

#### **- Gerenciamento e treinamento dos colaboradores**

Como coordenador para gerenciamento de campo da pesquisa (“coordenador de campo”), contratou-se o enfermeiro previamente responsável pela coordenação de todas as UBSs da APS-SM, buscando-se um profissional com conhecimento na área de desenvolvimento do programa e integração com as UBSs participantes.

O treinamento para a coleta de dados nas UBSs foi conduzido pelo coordenador de campo e por enfermeira voluntária participante do projeto.

Para o treinamento, foi solicitada a presença do gerente de enfermagem e de um enfermeiro de cada UBS participante. O treinamento durou em média duas horas e trinta minutos. Esse foi um processo escalonado contínuo até que fossem treinados todos os agentes comunitários de Saúde (ACSs) das 13 UBSs.



### **- Convocação e entrega de *kit* aos participantes**

Os candidatos a participarem do estudo foram abordados e convidados através de visitas domiciliares feitas por ACSs treinados, compondo equipe com mais de 500 profissionais.

A participação foi voluntária, e aos que aceitaram foi aplicado questionário com a finalidade de identificar os que apresentavam critérios de exclusão, foram fornecidas orientações e esclarecidas dúvidas a respeito do projeto. Todos foram informados da maneira mais completa e minuciosa, possibilitando que os indivíduos realizassem uma escolha esclarecida.

Foi programada a execução de rodada única de FIT com obtenção de material através de uma amostra de fezes.

A implementação de mudanças organizacionais, parte da rotina de cuidados de saúde, incluiu a criação de um sistema de lembretes, orientando os participantes sobre os locais dedicados ao rastreamento, a adoção de monitoramento de qualidade do programa e abordagem para melhorias, envolvendo enfermagem e funcionários do setor administrativo, representando intervenções com objetivo de incremento na taxa de participação.

Aos participantes aplicou-se o TCLE e foi entregue o *kit* para coleta de amostra de fezes.

Esses *kits*, assim como panfletos contendo instruções simples de como utilizá-los, foram gradualmente entregues pelos ACSs, em alguns casos com o apoio de voluntários, sendo prevista a possibilidade de envio de uma nova notificação, seguida de um segundo *kit* para os elegíveis que não

responderam à abordagem inicial ou que não retornaram a amostra após recebimento.

A entrega do *kit* representou uma oportunidade adicional para aconselhamento, transmissão e reforço de informações sobre o programa e fornecimento de instruções para a utilização do teste.

### - Material para realização do FIT

Os *kits* eram compostos por dispositivo para revestimento do vaso sanitário e flaconete.

Todos os componentes foram adquiridos através de termo de doação (Anexos F e G), totalizando 16 mil dispositivos para revestimento do vaso sanitário pela empresa Coloff Industrial Ltda. - Epp (Figura 5), 16 mil flaconetes e um analisador para amostras de FIT da marca OC-Sensor Diana pela empresa japonesa Eiken Chemical Co., Tóquio, Japão (Robertson *et al.*, 2017) (Figura 6).



Figura 5 - Dispositivo para revestimento do vaso sanitário e coleta das fezes



**Figura 6 - Flaconetes**

Após revestir o vaso sanitário com o dispositivo Coloff e evacuar, os participantes foram instruídos a coletar material com a utilização do flaconete na margem do conteúdo fecal, introduzi-lo no frasco, fechá-lo, retorná-lo ao ACS na UBS e, desta unidade, o material era encaminhado para análise na FMUSP (Figura 7).



Figura 7 - Analisador automatizado para amostras do FIT

**- Manejo após resultado do FIT**

Os resultados foram tabulados em banco de dados e encaminhados à coordenação da APS-SM, através da qual as UBSs correspondentes foram notificadas e incumbidas de comunicar os participantes.

Aqueles com resultado positivo foram encaminhados para a realização de colonoscopia. No momento da notificação, foram reforçados os esclarecimentos quanto à importância do resultado do teste positivo, da necessidade de realização do exame endoscópico e agendada consulta médica na UBS para avaliação clínica e cuidados pré-procedimento, além do fornecimento de orientações individualizadas a respeito do exame.

Os demais, com resultado negativo, seguiram em acompanhamento de rotina na UBS.

**- Colonoscopia após resultado FIT positivo**

Após recebimento do resultado FIT, uma lista de agendamento para colonoscopia foi gerada e fornecida pela gerência da APS-SM à secretaria do Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia (CDG), pertencente à Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, e às UBSs, que intermediaram a notificação dos convocados. No CDG, foi disponibilizada agenda dedicada exclusivamente ao atendimento dos indivíduos participantes do projeto.

Aos convocados foram fornecidas orientações específicas relacionadas ao exame, detalhes sobre o preparo intestinal, esclarecimentos sobre os riscos e evolução esperada, bem como detalhamento através de impresso com mapa de acesso ao CDG.

**- Preparo intestinal para colonoscopia**

O preparo intestinal iniciou-se em caráter domiciliar na antevéspera do procedimento através de dieta restrita específica e sem resíduos (com restrição de fibras). Associou-se medicação laxativa (Bisacodil - comprimidos), tomada em duas doses de 10 miligramas (mg) cada na véspera do exame, sendo uma pela manhã e a outra à tarde.

No dia do exame, sob regime hospitalar, administrava-se solução de Manitol na concentração de 10%, num total de 1.000 mililitros (mL).

A avaliação das condições de preparo intestinal foi de responsabilidade da equipe de enfermagem do CDG, composta por profissionais experientes, com treinamento específico para atendimento em serviço de endoscopia.

**- Sedação para a colonoscopia**

A sedação foi realizada pela equipe de endoscopia ou por suporte anestesiológico em casos selecionados, considerando-se as comorbidades pré-existentes.

As drogas padronizadas para a sedação foram citrato de fentanila, maleato de midazolam e propofol.

**- Examinadores colonoscopistas**

As colonoscopias foram realizadas por especialistas, com experiência superior a 5 mil exames cada e frequência superior a 300 exames por ano.

### - Equipamento e tecnologia

Para a realização dos exames de colonoscopia, uma processadora de imagens Fujinon, modelo VP-4450HD e dois videocolonoscópios flexíveis Fujinon série 400/500: o modelo EC-590ZW3L, com magnificação de imagem, e o videocolonoscópio Fujinon série 600, modelo EC-600WL (Figura 8), foram adquiridos através de verba para pesquisa, discriminados em “Recursos”.



Figura 8 - Processadora de imagens Fujinon VP-4450HD e videocolonoscópio Fujinon EC-600WL

### **- Indicadores de qualidade em colonoscopia**

Foram utilizados como indicadores para avaliação da qualidade dos exames endoscópicos: condições de preparo intestinal, taxa de intubação cecal, taxa de detecção de adenoma (TDA) e taxa de complicação.

Para quantificação das condições de preparo, foi aplicada a Escala de Boston (Lai *et al.*, 2009; Calderwood e Jacobson, 2010) (Anexo H), pontuada durante a fase de retirada do aparelho, depois de aplicadas técnicas de limpeza, como aspiração e lavagem. Considerou-se aceitável para exame pontuação igual ou superior a 6 (Kluge *et al.*, 2018).

A confirmação da intubação cecal foi o critério assumido para definição de colonoscopia completa. Para a certificação de intubação cecal, foram utilizados os seguintes parâmetros anatômicos: identificação do óstio apendicular, projeção de convergências das tênias cólicas e identificação da papila ileal. Sempre que possível, procedeu-se à intubação e à identificação da luz ileal.

Foram definidas como metas: taxa de intubação cecal igual ou superior a 95% e taxas de detecção de adenoma igual ou superior a 45% para homens e 35% para mulheres (Rex *et al.*, 2006).

Complicação foi definida como evento adverso decorrente da colonoscopia com necessidade de internação hospitalar ou tratamento cirúrgico, hemorragia com necessidade de transfusão sanguínea e óbito, sendo precoce aquela ocorrida em até 24 horas do procedimento e tardia após esse período (Rex *et al.*, 2006; Moss *et al.*, 2012).



**- Convenção anatômica**

Cólon proximal foi definido como o segmento que inclui o ascendente, a flexura hepática, o transverso e a flexura esplênica; e cólon distal, o segmento composto por descendente, sigmoide e reto.

**- Conduta endoscópica para lesões precursoras e câncer colorretal**

A conduta foi individualizada, pesando-se a qualidade do preparo intestinal, as condições clínicas do doente, as características da lesão e o risco de complicações de acordo com o porte do procedimento proposto (Labianca *et al.*, 2013; Tanaka *et al.*, 2015; ASGE *et al.*, 2015a; ASGE *et al.*, 2015b) e em consonância com as condutas adotadas no Serviço de Colonoscopia da Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Para avaliação diagnóstica, alta definição de imagem e cromoscopia virtual digital (sistema *Fujinon Intelligent Color Enhancement* [FICE]) estiveram disponíveis em 98,9% (519/525) das colonoscopias, acrescidas da tecnologia de magnificação de imagem (presente apenas no colonoscópio EC-590ZW3L) em 82,9% (435/525). Quando disponível o recurso de magnificação de imagem para avaliação do padrão vascular capilar, adotou-se a Classificação *JNET (Japan NBI Expert Team)* (Sano *et al.*, 2016) (Anexo I) e, para avaliação do padrão de abertura de criptas, a Classificação de Kudo (Kashida e Kudo, 2006; Tanaka *et al.*, 2006) (Anexo J), associando-se magnificação de imagem à cromoscopia convencional de superfície com corante índigo-carmim 0,4%. O emprego desses recursos diagnósticos não foi sistematizado nem se tratou do objetivo de análise no projeto.

Preconizou-se que lesões relacionadas ao CCR com até dois centímetros de diâmetro e sem critérios de contraindicação para o tratamento endoscópico (descritos adiante) fossem ressecadas durante a colonoscopia índice<sup>5</sup>. Nos casos de lesões maiores diagnosticadas ou diante de particularidade clínica que demandasse preparo do paciente e planejamento para a ressecção endoscópica, recomendou-se realizar documentação fotográfica detalhada da lesão, biópsia-alvo amostral única superficial, confecção de tatuagem endoscópica submucosa, se aplicável, e programou-se uma próxima colonoscopia dedicada à terapêutica endoscópica.

Lesões com contraindicação para a ressecção endoscópica foram encaminhadas para tratamento definitivo, de acordo com as necessidades pertinentes a cada caso.

**- *Contraindicações para ressecção endoscópica de lesões precursoras e do câncer colorretal***

As contraindicações para ressecção de uma lesão durante a colonoscopia índice foram as seguintes:

- Condições de preparo intestinal inadequadas (pontuação da Escala de Boston inferior a 6).
- Risco clínico elevado de sangramento, como distúrbios de coagulação.

---

<sup>5</sup> A colonoscopia índice: definida como aquela realizada após o resultado FIT positivo, considerando-se que alguns participantes necessitaram mais de uma colonoscopia para tratamento endoscópico programado.

- Lesão comprometendo mais de uma prega cólica ou com extensão circunferencial maior de 50%.
- Lesões planas do tipo lesão de crescimento lateral (*laterally spreading tumor* [LST]), subtipo pseudodeprimido.
- Processo inflamatório agudo do cólon concomitante.

As contraindicações para ressecção endoscópica foram as seguintes:

(Hashiguchi *et al.*, 2020).

- Lesão com ulceração ou aspecto infiltrativo.
  - Padrão de abertura de criptas tipo Vn da classificação de Kudo (Kashida e Kudo, 2006).
  - Padrão capilar vascular tipo 3 da classificação *JNET* (Sano *et al.*, 2016).
  - Sinal de “não elevação” (da língua inglesa, *non-lifting sign*) (Uno e Munakata, 1994) durante injeção de solução submucosa, à intenção de se proceder à ressecção endoscópica da mucosa (EMR), da língua inglesa, *endoscopic mucosal resection*.
  - Lesão envolvendo óstio apendicular ou diverticular.
- *Modalidades terapêuticas disponíveis para ressecção endoscópica no exame diagnóstico inicial*
- Ressecção com pinça de biópsia.
  - Ressecção através de alça de polipectomia (“a frio” ou diatérmica).
  - Ressecção pela técnica de EMR (em monobloco ou aos fragmentos [*piecemeal*]).

- *Acessórios e equipamentos para terapêutica endoscópica durante a colonoscopia índice*

- Unidade eletrocirúrgica (*Valleylab™ - Medtronic* e *VIO® 300 S - Erbe Elektromedizin GmbH*).
- Pinça de biópsia.
- Pinça hemostática tipo *coagrasper*.
- Alça de polipectomia.
- Fio laçado (*Endoloop*).
- Clipes metálicos.
- Cateter injetor.
- Capa plástica (*cap*).

- *Tatuagem endoscópica*

A técnica de tatuagem endoscópica, quando necessária, foi realizada segundo preconizado por *Fu et al.* (2001), com injeção de tinta da China (nanquim) no plano submucoso, indicada com a finalidade de futura identificação da topografia da lesão.

- *Critérios para indicação de tatuagem endoscópica*

- Risco presumido de lesão residual pós-ressecção.
- Possibilidade de tratamento complementar cirúrgico após análise anatomopatológica.
- Contraindicação para ressecção durante a colonoscopia índice.

## - Anatomopatológico

O material a ser encaminhado para estudo anatomopatológico foi fixado em solução de formol 10%.

Foram definidos como lesões precursoras do CCR os adenomas clássicos<sup>6</sup> e as lesões serrilhadas<sup>7</sup> (LSs).

Para categorização do CCR precoce e dos ACs, foi utilizada a classificação de Vienna revisada (Anexo K) (Dixon, 2002), respeitando-se a padronização dos laudos do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, aplicada durante o período de realização das colonoscopias. Para as LSs, foi utilizada a classificação de tumores do sistema digestório da Organização Mundial da Saúde, 2019 (WHO, 2019), por terem sido submetidas à revisão de lâmina após a tabulação dos dados.

Adenoma avançado (AA) foi definido como aquele maior de 10 milímetros (mm) ou com componente viloso ou displasia de alto grau (DAG); CCR precoce: extensão máxima de invasão restrita à camada submucosa; CCR avançado: lesão estende-se além da camada submucosa (JSCCR, 1997<sup>8</sup> *apud* Kashida e Kudo, 2006). Neoplasia avançada (NA) foi definida como sendo AA ou CCR (de Wijkerslooth *et al.*, 2012).

O sistema de classificação TNM da *Union for International Cancer Control*, 8ª edição foi aplicado para estadiamento local do CCR (Brierley *et al.*, 2016).

---

<sup>6</sup> Adenomas clássicos: histologia tubular, vilosa ou tubulovilosa.

<sup>7</sup> Lesões serrilhadas: lesão séssil serrilhada ou adenoma serrilhado tradicional.

<sup>8</sup> *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma.* Kanehara, Tokyo, 1997. p. 20.

Os critérios de cura, após ressecção endoscópica de uma lesão precursora ou do CCR precoce, foram estabelecidos segundo a *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum* (JSCCR) (Tanaka *et al.*, 2015) (Anexo L).

#### **- Supervisão do programa de rastreamento**

Houve supervisão contínua do programa, realizada pelos pesquisadores, visando identificar e corrigir possíveis falhas para a manutenção do padrão de qualidade (Schreuders *et al.*, 2019).

Algumas medidas implantadas com esse objetivo foram as seguintes:

- Planejamento participativo através da definição comum de elementos de dados e indicadores padronizados.
- Tabulação e análise dos dados.
- Apresentação de indicadores de desempenho, produzidos em intervalos regulares.

O gerenciamento do sistema de informações levou em conta os pontos de vista e as necessidades de todos os grupos envolvidos no projeto. O programa garantiu, por exemplo, que os profissionais envolvidos na triagem recebessem retorno de informações (*feedback*) sobre seu desempenho individual e a publicação dos resultados da monitorização referentes à execução de suas atividades.

**- Gestão dos participantes**

Estabeleceram-se gestão e monitoramento de dados rígidos, especialmente após o diagnóstico de lesão relacionada ao CCR, praticando-se convocação e vigilância ativas através de contato telefônico e/ou visita domiciliar, visando não apenas diminuir o risco de perda de seguimento, mas também preservar a proposta de tratamento de qualidade.

Laudos endoscópico e anatomopatológico foram analisados em conjunto pela equipe de pesquisadores colonoscopistas e enviados à coordenação da APS-SM e, através desta, às UBS e, por fim, entregues aos participantes.

Os indivíduos com exame normal, com outras lesões não relacionadas ao CCR ou considerados curados após tratamento na colonoscopia índice foram contrarreferenciados à unidade de origem para orientações, tratamento específico ou programação de vigilância pós-ressecção colonoscópica.

Doentes com a necessidade de acompanhamento e tratamento especializados de média ou alta complexidade, como nos casos de DII, foram matriculados nos ambulatórios de especialidade da Disciplina de Coloproctologia da FMUSP.

Os indivíduos com diagnóstico de CCR foram encaminhados ao ICESP-HC-FMUSP para matrícula, estadiamento, tratamento oncológico e seguimento.

**- Análise estatística**

Como base para armazenamento de dados, utilizaram-se as plataformas *Microsoft FoxPro* e *REDCap 6.16.4*<sup>®</sup>, *Vanderbilt University*.

A análise estatística foi realizada através do programa *IBM SPSS Statistics, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp*, com aplicação dos testes qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher para análise associativa.

**- Recursos**

Os recursos advieram de verba de pesquisa, mencionados a seguir (Anexo M):

- Órgãos financiadores: Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP) e Decit/Programa de Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em Saúde (PPSUS) - Ministério da Saúde.
- Nº de processo: FAPESP 14/50112-2.

Através de doação para o projeto, foram obtidos: flaconetes do FIT, analisador automatizado para amostras de FIT (Einken Chemical Co. Tóquio, Japão) e dispositivos para revestimento do vaso sanitário (Coloff Industrial Ltda. - Epp), conforme previamente descritos.



## 3.2 Classificação anatomoendoscópica

### 3.2.1 Estratificação dos participantes com lesão precursora do CCR

Na ausência de CCR, aqueles indivíduos nos quais ao menos uma lesão precursora foi diagnosticada foram estratificados em alto e baixo risco para CCR (Winawer *et al.*, 2006; Lieberman *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013), considerando-se número e tamanho das lesões, bem como as características estruturais anatomopatológicas e, então, designados para compor a classificação geral de grupos, conforme discriminado no item 3.2.2.

Para tanto, as definições são as seguintes:

- “Lesões precursoras do câncer colorretal - alto risco” são: três ou mais ACs e/ou lesão séssil serrilhada (LSS); ou ao menos um AA; ou ao menos uma LSS  $\geq 10$  mm ou LSS com displasia; ou ao menos um adenoma serrilhado tradicional (AST).
- “Lesões precursoras do câncer colorretal - baixo risco” são: um ou dois ACs ou LSS  $\leq 10$  mm e LSS sem displasia; e não AA; e não AST.

### **3.2.2 Classificação geral em grupos segundo os achados colonoscópicos**

Foram definidos seis grupos, e cada participante foi classificado e designado a um dos grupos. Essa classificação em grupos, segundo os achados colonoscópicos, foi idealizada para análise associativa de proporção desses achados com as variáveis demográficas (sexo e idade) e o resultado quantitativo do FIT, estratificado pelo valor da concentração de hemoglobina fecal.

Para classificar os participantes, foi considerada, primeiramente, a lesão mais significativa diagnosticada frente ao risco de CCR (CCR ou lesão precursora) de acordo com o achado anatomopatológico mais avançado presente e, na ausência destes, a relação presumida das demais lesões diagnosticadas com FIT positivo. Foram consideradas “lesões possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo”, aquelas nas quais houve documentação endoscópica e/ou anatomopatológica de descontinuidade da integridade da camada epitelial, eventualmente justificando a presença de sangue nas fezes, ou aquelas consagradas como etiologia de sangramento digestivo colorretal, potencialmente demandando avaliação e acompanhamento médicos (Amitay *et al.*, 2019, Rockey, 2010), relacionando-se, também, à positividade do FIT (Winawer *et al.*, 2006; Lieberman *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013), definindo-se, assim, a seguinte ordem de prioridade diagnóstica:

1º) CCR

2º) Lesões precursoras do CCR

3º) Lesões com relação presumida ao resultado FIT positivo

4º) Lesões definitivamente não relacionadas ao resultado FIT positivo

5º) Exame normal

Resultando na seguinte composição para classificação geral dos grupos:

a) Grupo “CCR” (GCCR)

b) Grupo “lesões precursoras do câncer colorretal - alto risco” (GAR)

c) Grupo “lesões precursoras do câncer colorretal - baixo risco” (GBR)

d) Grupo “lesões não relacionadas ao câncer colorretal e possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo” (GNCF+)

e) Grupo “lesões não relacionadas ao câncer colorretal e não relacionadas ao resultado FIT positivo” (GNCF-)

f) Grupo “colonoscopia normal” (GCPN)

## **4 RESULTADOS**

#### 4.1 Resultados do FIT

No período de maio de 2016 a outubro de 2019, indivíduos selecionados foram convidados a participar do programa de rastreamento, havendo 10.057 FITs, dos quais 9.881 foram válidos para análise de resultados. A análise foi feita por rodada única, com obtenção de uma amostra de fezes.

A distribuição por sexo, faixa etária e etnia encontra-se descrita na Tabela 4. Entre os testes validados, o sexo feminino correspondeu a 64,8% (6.398/9.881) dos indivíduos. A etnia foi informada em 9.712 casos, predominando a branca em 47,5% (4.617/9.712).

**Tabela 4 - Características demográficas dos participantes submetidos ao FIT**

Dados demográficos		%
<b>Sexo</b>	n=9.881	
Feminino	6.398	64,8
Masculino	3.483	35,2
<b>Idade (anos)</b>	n=9.881	
50-59	4.453	45,1
60-69	4.254	43,1
70-75	1.174	11,9
<b>Etnia</b>	n=9.712	
Branco	4.617	47,5
Pardo	4.152	42,8
Negro	853	8,8
Amarelo	82	0,8
Indígena	8	0,1

Entre 9.843 participantes, 95,2% (9.368/9.843) frequentaram escola previamente. O grau de escolaridade foi documentado para 9.312 indivíduos, dos quais 55,6% (5.179/9.312) referem ter o primeiro grau incompleto; 14,6% (1.364/9.312), o primeiro grau completo; 5,8% (541/9.312), o segundo grau incompleto; 17,0% (1.582/9.312), o segundo grau completo; 1,4% (131/9.312), o superior incompleto; 5,2% (484/9.312), o superior completo, e 0,3% (31/9.312), caracterizado “outros”, inclui formação técnica, por exemplo.

A positividade do FIT, considerando-se o valor de corte definido em 50 ng/mL, foi de 7,9% (776/9.881), sendo estes encaminhados para a realização de colonoscopia.

Dos 776 agendados para realização de colonoscopia, 535 indivíduos compareceram e foram submetidos ao exame, correspondendo à taxa de adesão à colonoscopia de 68,9% (535/776). Destes, 10 casos não preencheram critérios para participação e foram excluídos: fora da faixa etária (n=8), ressecção cirúrgica colorretal prévia por CCR (n=1) e diagnóstico prévio de RCUI (n=1), restando 525 casos, que constituíram a população do estudo.

#### **4.2 Resultados Colonoscópicos**

Do total de 525 colonoscopias analisadas, 497 (94,7%) foram realizadas por três profissionais pesquisadores, e as demais, por outros cinco médicos assistentes do CDG.

#### 4.2.1 Dados demográficos

Os dados demográficos dos participantes submetidos à colonoscopia são apresentados na Tabela 5. O sexo feminino representou 61,1% (321/525) dos indivíduos. A média de idade foi de 61,9 anos. A etnia foi informada em 98,8% (518/525) dos casos, constituída em sua maioria por brancos 52,5% (272/518).

**Tabela 5 - Características demográficas dos participantes submetidos à colonoscopia**

Dados demográficos		%
<b>Sexo</b>	n=525	
Mulheres	321	61,1
Homens	204	38,9
<b>Idade (anos)</b>	n=525	
50-55	93	17,7
56-60	128	24,4
61-65	149	28,4
66-75	155	29,5
Média da idade	61,9 anos	
Mediana	62,0 anos	
Desvio padrão	6,3 anos	
<b>Etnia</b>	n=518	
Branco	272	52,5
Pardo	184	35,5
Negro	60	11,6
Amarelo	2	0,4

Na Tabela 6, descreve-se o resultado categorizado do FIT. A média foi de 720,3 ng/mL, e a mediana, 164 ng/mL.

**Tabela 6 - Resultado categorizado do FIT**

Valor de FIT <sup>a</sup> (ng/mL)	n	%
50 a 99	170	32,4
100 a 149	76	14,5
150 a 199	46	8,8
≥ 200	233	44,4
Total	525	100,0

<sup>a</sup> Teste imunológico fecal

## 4.2.2 Análise descritiva dos achados

### 4.2.2.1 Critérios de qualidade em colonoscopia

A TIC, correspondendo à taxa de colonoscopia completa, foi 99,4% (522/525). Duas colonoscopias incompletas decorreram da presença de neoplasias estenosantes, intransponíveis aos aparelhos endoscópicos padrão (12,8 mm), bem como aos de menor calibre (9,8 mm) e, na terceira, devido à formação de alça, houve progressão até o cólon ascendente proximal, com impossibilidade de intubação cecal.

Preparo aceitável para exame (Escala de Boston ≥ 6) foi observado em 99% (518/523) dos casos (Tabela 7). O preparo foi considerado excelente (pontuação 9) em 91,2% (477/523). A pontuação média foi de 8,8, e a mediana, de 9 (3-9). Em dois casos, a classificação não pôde ser aplicada em decorrência de neoplasia estenosante intransponível ao colonoscópio, conforme anteriormente mencionado, impedindo a avaliação das condições de preparo do segmento cólico proximal.



**Tabela 7 - Pontuação das condições de preparo intestinal segundo a Escala da Boston (Anexo H)**

Pontuação	Frequência	%
3	1	0,2
4	0	0
5	4	0,8
6	4	0,8
7	6	1,1
8	31	5,9
9	477	91,2
Total	523	100,0

Não houve complicações precoces ou tardias. Em 1,5% (8/525), ocorreu sangramento após a ressecção de lesão, resolvido durante o exame endoscópico e sem a necessidade de outras ações.

#### 4.2.2.2 Achados diagnósticos

##### - Lesões relacionadas ao CCR

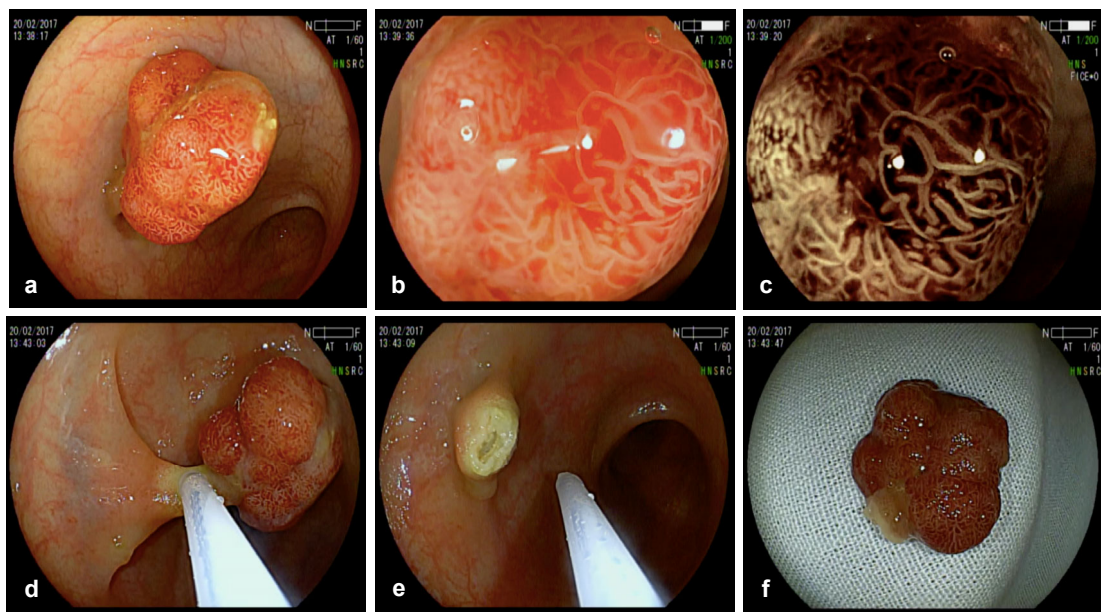
A TDA foi de 63,2% (332/525), sendo o número total de adenomas diagnosticados no estudo de 894 (Tabela 8), resultando na média de 1,7 (0 - 14) adenoma por participante.

**Tabela 8 - Número de adenomas por participante**

Número de adenomas	Frequência	%
0	193	36,8
1	132	25,1
2	75	14,3
3	50	9,5
4	25	4,8
5	14	2,7
6	7	1,3
7	7	1,3
8	6	1,1
9	12	2,3
10	2	0,4
11	1	0,2
14	1	0,2
Total	525	100,0

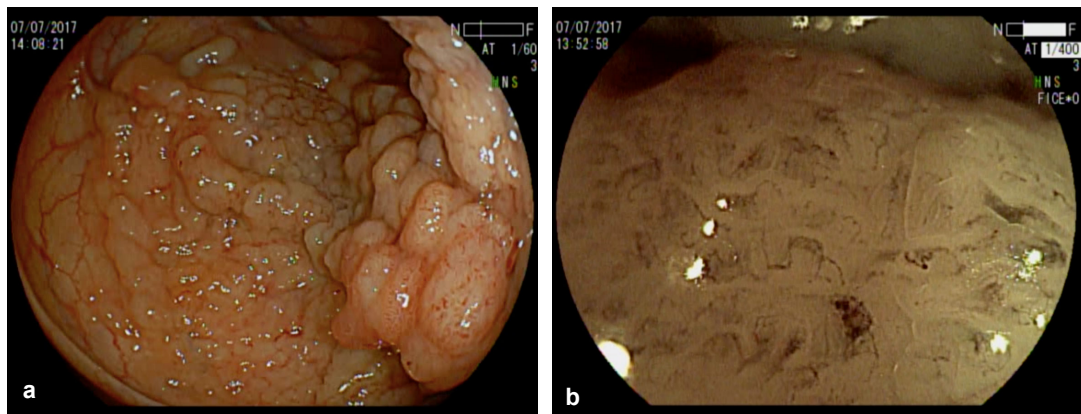
Em 38,1% (200/525) dos casos, foram diagnosticados dois ou mais adenomas, representando 60,2% (200/332) do total de participantes com adenomas diagnosticados.

AA foi identificado em 31,4% (165/525) dos participantes, entre os quais, 5,0% (26/525) apresentavam DAG (categoria 4.1 da classificação de Vienna revisada) (Figura 9) (Dixon, 2002).

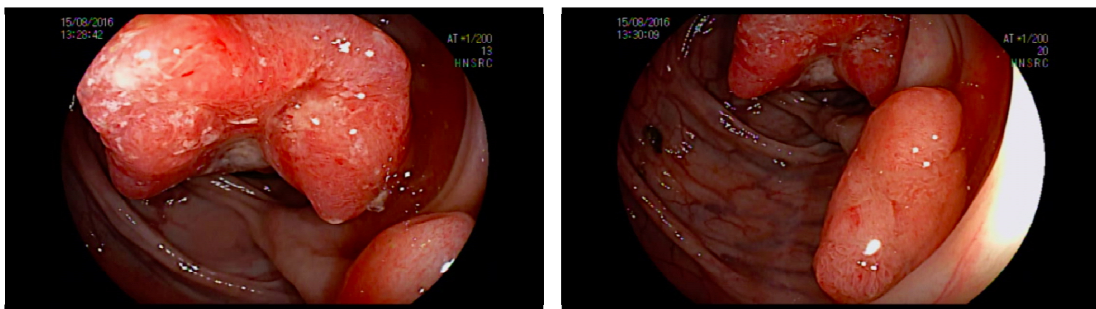


**Figura 9 - Adenoma tubuloviloso com displasia de alto grau: (a) lesão à luz branca; magnificação de imagem (b) à luz branca e (c) associada à cromoscopia virtual, evidenciando-se padrão vascular irregular; (d) polipectomia com alça diatérmica; (e) leito decorrente da ressecção (base do pedículo); (f) espécime**

CCR foi diagnosticado em 5,9% (31/525) dos casos, representado por adenocarcinoma *in situ* (categoria 4.2 da classificação de Vienna revisada) em 3,2% (1/31) (Figura 10); adenocarcinoma intramucoso (categoria 4.4 da classificação de Vienna revisada) em 29% (9/31); e adenocarcinoma invasivo (categoria 5 da classificação de Vienna revisada) (Figura 11) em 67,7% (21/31). Em 6,4% (2/31) dos casos, havia adenocarcinomas sincrônicos.



**Figura 10 - Lesão de crescimento lateral no reto: adenoma tubuloviloso com foco de adenocarcinoma *in situ* (a) à luz branca; (b) avaliação do padrão capilar vascular da lesão através de cromoscopia virtual com magnificação de imagem**



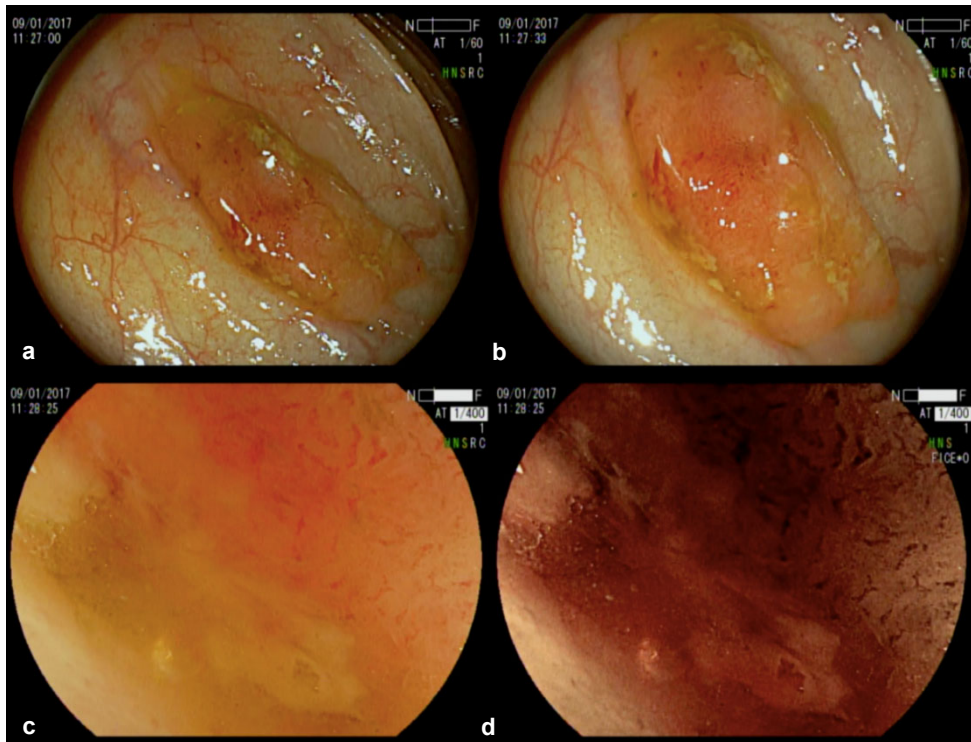
**Figura 11 - Adenocarcinoma tubular invasivo moderadamente diferenciado no sigmoide**

Somados, adenoma com DAG e CCR corresponderam a 10,7% (56/525) dos casos, sendo que em 1,8% (1/56) deles havia lesões sincrônicas (adenoma com DAG e CCR).

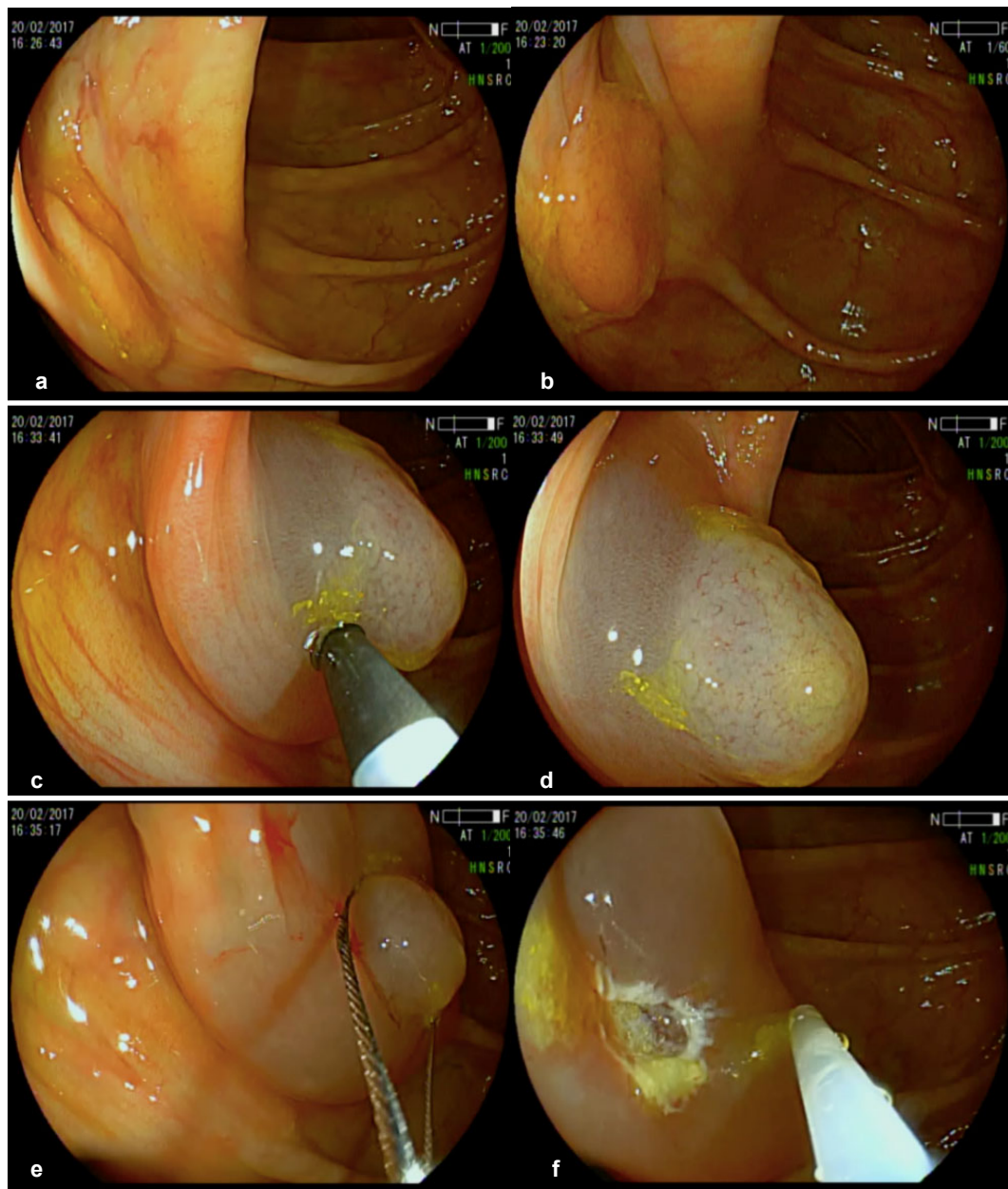
Neoplasia avançada, representada por AA e CCR, foi diagnosticada em 33,0% (173/525) dos casos, com lesões sincrônicas (AA e CCR), representando 13,3% (23/173) dos casos.

O tratamento endoscópico com intenção curativa para o CCR foi realizado em 45,2% (14/31) dos casos, dos quais em 35,7% (5/14) tratava-se de invasão superficial da camada submucosa (SM1) (Figura 12). Em 50%

(7/14), a técnica utilizada foi a polipectomia com alça diatérmica (Figura 9); em 35,7% (5/14), EMR (Figura 13); e, em 14,3% (2/14), ESD.



**Figura 12 - (a, b, c, d) adenocarcinoma tubular bem diferenciado com grau de invasão até a camada submucosa superficial (SM1); magnificação de imagem (c) à luz branca e (d) à cromoscopia digital, sendo evidenciada área focal com erosão**



**Figura 13 - Tratamento de lesão séssil serrilhada no segmento ascendente do cólon através da técnica de Ressecção Endoscópica da Mucosa - (a, b) lesão; (c) injeção submucosa com solução salina; (d) “bolha” submucosa com adequada elevação da lesão; (e) abertura para posicionamento da alça diatérmica; e (f) leito decorrente da ressecção**

A taxa de detecção de LS (Figura 13) (excetuando-se as hiperplásicas) foi de 5,1% (27/525), com total de 34 lesões, sendo que 5,9% (2/34) foram categorizadas como AST e 94,1% (32/34) como LSS, das quais 21,9% (7/32) apresentavam displasia. Em 66,7% (18/27) dos casos, foram diagnosticadas lesões sincrônicas (LS e AC).

O GBR correspondeu a 25,5% (134/525), e o GAR, a 33,9% (178/525) dos avaliados. Entre os critérios que definem o GAR, AA com diâmetro maior ou igual a 10 mm foi a característica mais frequente, presente em 81,5% dos casos (145/178).

Quanto à localização, 55,3% (494/894) dos adenomas foram diagnosticados no cólon proximal, 44,7% (400/894) no segmento distal, dos quais 13,3% (53/400) localizavam-se no reto. A descrição detalhada da distribuição anatômica dos adenomas é apresentada na Tabela 9.

**Tabela 9 - Distribuição anatômica dos adenomas**

Localização	n	%
Ascendente	257	28,7
Flexura hepática	62	6,9
Transverso	153	17,1
Flexura esplênica	22	2,5
Descendente	152	17,0
Sigmoide	182	20,4
Junção retossigmoide	13	1,5
Reto		5,9
Proximal	13	
Médio	19	
Distal	21	
Total	894	100,0

Os casos de adenoma com DAG foram mais frequentemente observados no segmento distal (76,9%; 20/26), com 61,5% (16/26) no sigmoide.

Entre aqueles com CCR, 24,2% (8/33) localizavam-se no segmento proximal, e 75,8% (25/33), no distal (Tabela 10), sendo o sigmoide a topografia mais frequente com 36,4% (12/33) dos casos.

A maioria das LSs, 69,7% (23/33), foi identificada no segmento proximal.

Em 34,9% (183/525) dos casos, não foram diagnosticadas lesões precursoras ou CCR.

**Tabela 10 - Distribuição anatômica do câncer colorretal**

Localização	n	%
Ascendente	2	6,1
Flexura hepática	2	6,1
Transverso	3	9,1
Flexura esplênica	1	3,0
Descendente	4	12,1
Sigmoide	12	36,4
Junção retossigmoide	2	6,1
Reto		21,2
Proximal	0	
Médio	4	
Distal	3	
Total	33*	100,0

\* Dois casos com lesões sincrônicas.

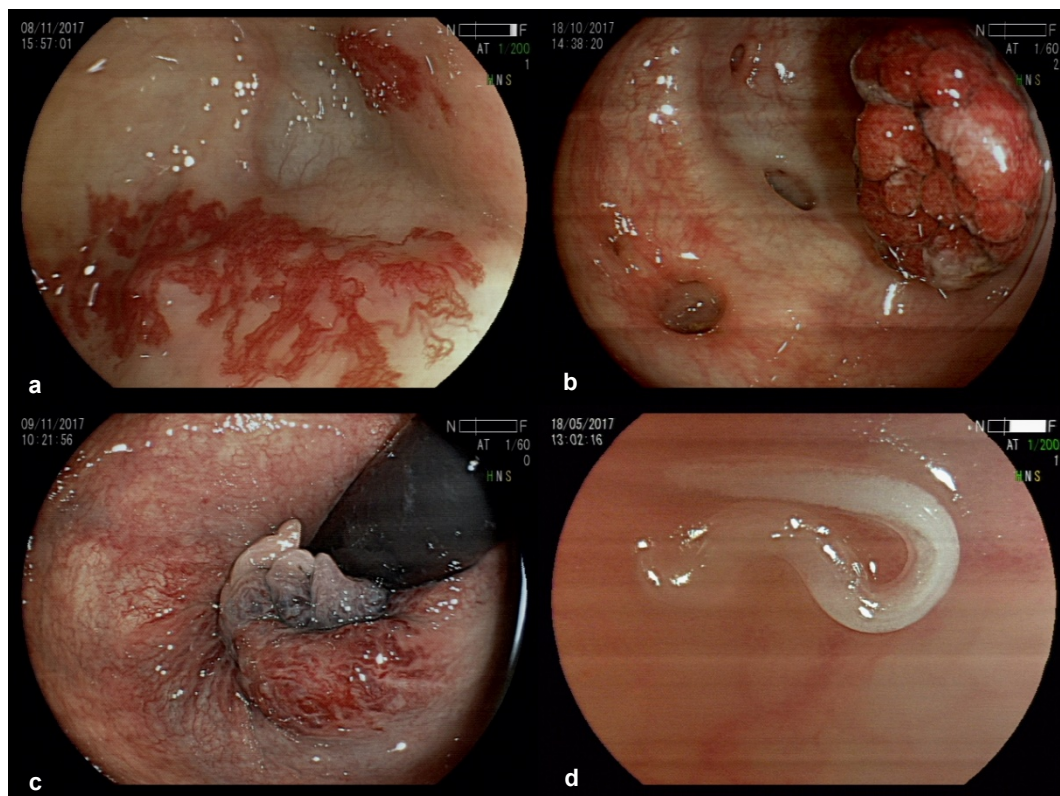
#### **- Lesões não relacionadas ao CCR e possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo**

Os achados mais frequentes foram divertículos (46,3%; 243/525), afecção orificial, como doença hemorroidária e fissura crônica, (10,1%; 53/525), ectasia vascular (6,3%; 33/525) e achados inflamatórios inespecíficos (5,9%; 31/525). A descrição de todas as lesões identificadas consideradas possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo e suas respectivas frequências diagnósticas (independentemente da presença de outras lesões) encontram-se descritas na Tabela 11 e estão exemplificadas na Figura 14.

**Tabela 11 - Prevalência de lesões não relacionadas ao câncer colorretal e possivelmente relacionadas ao FIT positivo\***

	n	%
Divertículos	243	46,3
Afecção orificial	53	10,1
Ectasia vascular	33	6,3
Achados inflamatórios inespecíficos	31	5,9
Colite eosinofílica	17	3,2
Parasitose	7	1,3
Colopatia congestiva	3	0,6
Proctopatia actínica	3	0,6
Colopatia isquêmica	2	0,4
Varizes retais	2	0,4
Pólipo hamartomatoso	1	0,2

\* Independentemente da presença de outras lesões.



**Figura 14 - Lesões não relacionadas ao CCR e possivelmente relacionadas ao FIT positivo: (a) ectasia vascular; (b) divertículos, além de pólipo adenomatoso; (c) doença hemorroidária interna; (d) parasitose (*Enterobius vermicularis*)**



### - Outras lesões não relacionadas ao CCR e não relacionadas ao resultado FIT positivo

Entre outros diagnósticos não relacionados ao CCR e não relacionados ao resultado FIT positivo, encontram-se lipoma, pólipos hiperplásicos, hiperplasia linfóide e pseudomelanose cólica (Tabela 12).

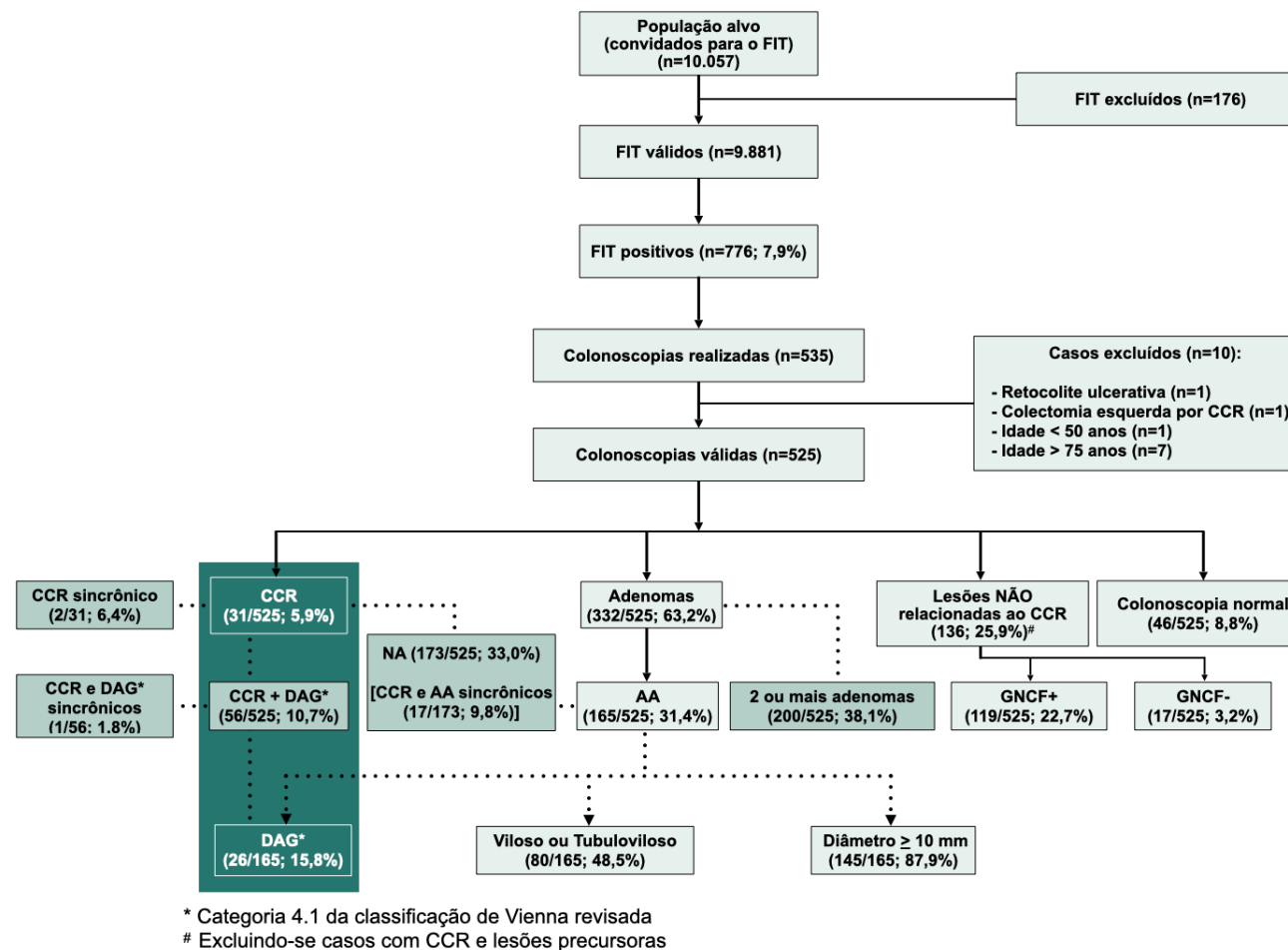
A colonoscopia foi considerada normal em 8,8% (46/525) dos casos.

**Tabela 12 - Prevalência de lesões não relacionadas ao câncer colorretal e não relacionadas ao FIT positivo\***

	N	%
Lipoma	24	4,6
Pólipo hiperplásico	10	1,9
Hiperplasia linfóide reacional	6	1,1
Pseudomelanose cólica	3	0,6

\* Independentemente da presença de outras lesões.

A Figura 15 apresenta o fluxograma resumido do estudo com os principais achados colonoscópicos.



FIT: teste imunológico fecal; CCR: câncer colorretal; AA: adenoma avançado; NA: neoplasia avançada; DAG: displasia de alto grau; GNCF+: grupo outras lesões não relacionadas ao CCR e possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo; GNCF-: grupo outras lesões não relacionadas ao CCR e não relacionadas ao resultado FIT positivo.

Figura 15 - Fluxograma do estudo com os principais achados colonoscópicos relacionados ao CCR

### 4.2.3 Análise associativa

A frequência diagnóstica de adenomas foi maior em homens (Tabela 13).

Faixa etária mais elevada esteve associada à maior taxa de detecção de câncer colorretal, observada em 4,3% no grupo de 50 a 55 anos e em 9,7% no grupo de 70 a 75 anos ( $p=0,03$ ), de acordo com o demonstrado na Tabela 15, assim como à taxa de detecção de NA (Tabela 16).

Houve associação positiva entre elevação na concentração de hemoglobina fecal, representada pelos valores estratificados de FIT, com as taxas de detecção de AA, CCR e NA ( $p<0,001$ ;  $p=0,008$ ;  $p<0,001$ , respectivamente) (Tabelas 14, 15 e 16).

**Tabela 13 - Análise associativa dos participantes com adenoma\***

Característica	Adenoma				Total	Valor de $p^1$
	Não n (%)	IC 95%	Sim n (%)	IC 95%		
<i>Geral</i>	193 (36,8)		332 (63,2)			
<i>Sexo</i>						0,026
Feminino	130 (40,5)	(35,2-45,9)	191 (59,5)	(54,1-64,8)	321	
Masculino	63 (30,9)	(24,8-37,5)	141 (69,1)	(62,5-75,2)	204	
<i>Faixa etária (anos)</i>						0,652
50 a 55	36 (38,7)	(29,3-48,8)	57 (61,3)	(51,2-70,7)	93	
56 a 60	52 (40,6)	(32,4-49,3)	76 (59,4)	(50,7-67,6)	128	
61 a 65	51 (34,2)	(27,0-42,1)	98 (65,8)	(57,9-73,0)	149	
66 a 75	54 (34,8)	(27,7-42,6)	101 (65,2)	(57,4-72,3)	155	
<i>FIT (ng/mL)</i>						0,554
50 a 99	68 (40,0)	(32,9-47,5)	102 (60,0)	(52,5-67,1)	170	
100 a 149	30 (39,5)	(29,0-50,7)	46 (60,5)	(49,3-71,0)	76	
150 a 199	17 (37,0)	(24,1-51,4)	29 (63,0)	(48,6-75,9)	46	
200 ou mais	78 (33,5)	(27,2-40,7)	155 (66,5)	(59,3-72,8)	233	

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; \* Independentemente da presença de outras lesões.

**Tabela 14 - Análise associativa dos participantes com adenoma avançado\***

Característica	Adenoma avançado				Total	Valor de p <sup>1</sup>
	Não n (%)	IC 95%	Sim n (%)	IC 95%		
<i>Geral</i>	360 (68,6)		165 (31,4)			
<i>Sexo</i>						0,256
Feminino	226 (70,4)	(65,2-75,2)	95 (29,6)	(24,8-35,0)	321	
Masculino	134 (65,7)	(59,0-72,0)	70 (34,3)	(28,1-41,0)	204	
<i>Faixa etária (anos)</i>						0,091
50 a 55	66 (71,0)	(61,2-79,4)	27 (29,0)	(20,6-39,0)	93	
56 a 60	98 (76,6)	(69,0-83,3)	30 (23,4)	(16,7-31,3)	128	
61 a 65	97 (65,1)	(57,2-72,4)	52 (35,0)	(27,6-43,0)	149	
66 a 75	99 (64,0)	(56,1-71,1)	56 (36,1)	(29,0-44,0)	155	
<i>FIT (ng/mL)</i>						<0,001
50 a 99	137 (80,6)	(74,2-86,0)	33 (19,4)	(14,0-26,0)	170	
100 a 149	56 (74,0)	(63,0-82,6)	20 (26,3)	(17,4-37,0)	76	
150 a 199	33 (72,0)	(57,7-83,1)	13 (28,3)	(17,0-42,3)	46	
200 ou mais	134 (57,5)	(51,1-64,0)	99 (42,5)	(36,3-49,0)	233	

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; \* Independentemente da presença de outras lesões.

**Tabela 15 - Análise associativa dos participantes com CCR\***

Característica	CCR			IC 95%	Total	Valor de p <sup>1</sup>
	Não n (%)	IC 95%	Sim n (%)			
<i>Geral</i>	494 (94,1)		31 (5,9)		525	
<i>Sexo</i>						0,691 <sup>1</sup>
Feminino	301 (93,8)	(90,7-96,0)	20 (6,2)	(4,0-9,3)	321	
Masculino	193 (94,6)	(90,9-97,1)	11 (5,4)	(2,9-9,1)	204	
<i>Faixa etária (anos)</i>						0,030 <sup>1</sup>
50 a 55	89 (95,7)	(90,1-98,5)	4 (4,3)	(1,5-9,9)	93	
56 a 60	126 (98,4)	(95,1-99,7)	2 (1,6)	(0,3-4,9)	128	
61 a 65	139 (93,3)	(88,4-96,5)	10 (6,7)	(3,5-11,6)	149	
66 a 75	140 (90,3)	(84,9-94,2)	15 (9,7)	(5,8-15,1)	155	
<i>FIT (ng/mL)</i>						0,008 <sup>2</sup>
50 a 99	166 (97,6)	(94,5-99,2)	4 (2,4)	(0,8-5,5)	170	
100 a 149	74 (97,4)	(91,8-99,4)	2 (2,6)	(0,6-8,2)	76	
150 a 199	44 (95,7)	(86,8-99,1)	2 (4,3)	(0,9-13,2)	46	
200 ou mais	210 (90,1)	(85,5-94,0)	23 (9,9)	(6,0-14,5)	233	

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; \* Independentemente da presença de outras lesões.  
CCR: câncer colorretal.

**Tabela 16 - Análise associativa dos participantes com neoplasia avançada\***

Característica	Neoplasia avançada				Total	Valor de p <sup>1</sup>
	Não n (%)	IC 95%	Sim n (%)	IC 95%		
<i>Geral</i>	352 (67,0)		173 (33,0)		525	
<i>Sexo</i>						0,363
Feminino	220 (68,5)	(63,3-73,4)	101 (31,4)	(26,6-37,0)	321	
Masculino	132 (64,7)	(58,0-71,0)	72 (35,3)	(29,0-42,0)	204	
<i>Faixa etária (anos)</i>						0,022
50 a 55	66 (71,0)	(61,2-79,4)	27 (29,0)	(20,6-39,0)	93	
56 a 60	98 (76,6)	(69,0-83,3)	30 (23,4)	(17,0-31,3)	128	
61 a 65	92 (62,0)	(54,0-69,3)	57 (38,3)	(31,0-46,2)	149	
66 a 75	96 (62,0)	(54,1-69,3)	59 (38,1)	(31,0-46,0)	155	
<i>FIT (ng/mL)</i>						<0,001
50 a 99	135 (79,4)	(73,0-85,0)	35 (20,6)	(15,0-27,1)	170	
100 a 149	56 (74,0)	(63,0-82,6)	20 (26,3)	(17,4-37,0)	76	
150 a 199	33 (72,0)	(58,0-83,1)	13 (28,3)	(17,0-42,3)	46	
200 ou mais	128 (55,0)	(48,5-61,2)	105 (45,1)	(39,0-51,5)	233	

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; \* Independentemente da presença de outras lesões.

A análise associativa entre sexo, faixa etária, valores de FIT e grupos estratificados de acordo com os achados colonoscópicos encontra-se demonstrada na Tabela 17.

O GCCR e o GAR corresponderam a 5,9% e 33,9% dos casos, respectivamente, representando os casos de maior risco relacionados ao CCR. O GCCR, o GAR e o GBR somaram 65,1% dos casos, constituindo o total de participantes com diagnóstico de lesões relacionadas ao CCR.

Não foi demonstrada associação entre os grupos no tocante à variável sexo. Em contrapartida, faixa etária e valor do FIT estiveram associados à classificação em grupos, sendo observada elevação na proporção de GCCR e GAR naqueles com idade mais avançada e faixa de valores de FIT mais elevados. Houve redução na proporção do número de casos de GBR e GCPN com o envelhecimento, porém não se observou associação destes com a variação nos valores de FIT. Em relação ao GNCF+, foi evidenciada associação positiva com o envelhecimento, contudo tendência à redução com a elevação dos valores de FIT.

**Tabela 17 - Análise associativa de proporções entre sexo, idade, valores do FIT e os grupos estratificados segundo os achados colonoscópicos**

	Classificação												Total	Valor de p <sup>1</sup>
	GCCR		GAR		GBR		GNCF+		GNCF-		GCPN			
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%		
<i>Geral</i>	31 (5,9)		178 (33,9)		134 (25,5)		119 (22,7)		17 (3,2)		46 (8,8)		525 (100,0)	
<i>Sexo</i>														
Feminino	20 (6,2)	(4,0-9,3)	98 (30,5)	(26,0-36,0)	81 (25,2)	(21,0-30,2)	77 (24,0)	(19,6-29,0)	14 (4,4)	(2,5-7,0)	31 (10,0)	(6,8-13,2)	321	0,182
Masculino	11 (5,4)	(3,0-9,1)	80 (39,2)	(33,0-46,0)	53 (26,0)	(20,3-32,3)	42 (20,6)	(15,5-26,5)	3 (1,5)	(0,4-4,0)	15 (7,4)	(4,4-11,5)	204	
<i>Faixa etária (anos)</i>														
50 a 55	4 (4,3)	(1,5-10,0)	26 (28,0)	(19,6-37,6)	29 (31,2)	(22,5-41,1)	16 (17,2)	(10,6-26,0)	2 (2,2)	(0,4-7,0)	16 (17,2)	(10,6-26,0)	93	0,003
56 a 60	2 (1,6)	(0,3-5,0)	41 (31,0)	(24,4-40,4)	34 (26,6)	(19,5-35,0)	27 (21,1)	(15,0-29,0)	7 (5,5)	(2,5-10,4)	17 (13,3)	(8,2-20,0)	128	
61 a 65	10 (7,0)	(3,5-11,6)	55 (37,0)	(29,5-45,0)	37 (25,0)	(18,4-32,2)	36 (24,2)	(18,0-31,5)	4 (3,0)	(1,0-6,3)	7 (5,0)	(2,1-9,0)	149	
66 a 75	15 (10,0)	(6,0-15,1)	56 (36,1)	(29,0-44,0)	34 (22,0)	(16,0-29,0)	40 (26,0)	(19,4-33,1)	4 (2,6)	(1,0-6,0)	6 (4,0)	(1,6-8,0)	155	
<i>FIT (ng/mL)</i>														
50 a 99	4 (2,4)	(1,0-5,5)	50 (29,4)	(23,0-36,6)	49 (29,0)	(22,4-36,0)	45 (26,5)	(20,3-33,5)	11 (6,5)	(3,5-11,0)	11 (6,5)	(3,5-11,0)	170	0,003
100 a 149	2 (2,6)	(0,6-8,2)	22 (29,0)	(20,0-40,0)	22 (29,0)	(20,0-40,0)	17 (22,4)	(14,1-32,7)	4 (5,3)	(1,8-12,0)	9 (12,0)	(6,0-20,5)	76	
150 a 199	2 (4,3)	(1,0-13,2)	14 (30,4)	(18,6-44,6)	14 (30,4)	(18,6-44,6)	11 (24,0)	(13,4-37,6)	0 (0,0)		5 (11,0)	(4,2-22,2)	46	
200 ou mais	23 (10,0)	(6,5-14,2)	92 (39,5)	(33,4-46,0)	49 (21,0)	(16,2-26,6)	46 (20,0)	(15,0-25,2)	2 (1,0)	(0,2-3,0)	21 (9,0)	(6,0-13,2)	233	

FIT: teste imunoquímico fecal; CCR: câncer colorretal; GCCR: grupo CCR; GAR: grupo alto risco; GBR: grupo baixo risco; GNCF+: grupo outras lesões não relacionadas ao CCR e possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo; GNCF-: grupo outras lesões não relacionadas ao CCR e não relacionadas ao resultado FIT positivo; GCPN: grupo colonoscopia normal.



A Tabela 18 demonstra o número total de casos e lesões, a taxa de detecção e a prevalência por 1.000 participantes rastreados com FIT dos principais achados colonoscópicos relacionados ao CCR.

**Tabela 18 - Número total de casos e de lesões, taxa de detecção e prevalência por 1.000 participantes rastreados com FIT dos principais achados colonoscópicos relacionados ao CCR**

Lesão	Total de casos (n=525)	Total de lesões	Taxa de detecção (%)	Casos/1.000 rastreados
NA	173	196	33,0	17,5
CCR	31	33	5,9	3,1
AA	165	213	31,4	16,7
DAG	26	26	4,9	2,6
AC	332	894	63,2	33,6
LS <sup>a</sup>	27	34	5,1	2,7

<sup>a</sup> Excetuando-se lesões hiperplásicas.

NA: neoplasia avançada; CCR: câncer colorretal; AA: adenoma avançado; DAG: adenoma com displasia de alto grau; AC: adenoma clássico; LS: lesão serrilhada

## **5 DISCUSSÃO**

O CCR é uma afecção de relevância mundial em saúde (Bray *et al.*, 2018), e medidas preventivas para redução de sua incidência e mortalidade através do diagnóstico precoce, tanto das lesões precursoras, quanto do câncer em fase inicial, são amplamente recomendadas pela OMS, assim como diversas outras entidades envolvidas com o tema (Shaukat *et al.*, 2013; Rabeneck *et al.*, 2015).

A implementação de ações preventivas, como o investimento de recursos em programas de rastreamento, é a ação mais eficaz para controle da progressão da doença (Winawer *et al.*, 1993), esperando-se consequente redução de seus indicadores epidemiológicos, e também da demanda por tratamento de alta complexidade, necessários nos estádios avançados da doença.

Até onde se tem conhecimento, trata-se do maior estudo sobre rastreamento populacional organizado para CCR, utilizando-se o FIT realizado no Brasil, o segundo maior da América Latina (López-Kostner *et al.*, 2018) e, ainda que o número de participantes represente pequena fração da extensa população deste país, os resultados obtidos indicam alta qualidade do estudo realizado, em acordo com indicadores da literatura mundial, culminando em extenso conhecimento adquirido e melhor compreensão acerca dos desafios e necessidades inerentes à intenção de se instaurar um programa para rastreamento de CCR. Por meio desta pesquisa, objetivou-se analisar os

resultados do estudo colonoscópico em pacientes com resultado FIT positivo, contudo, espera-se, também, que a minuciosa metodologia apresentada possa colaborar para o desenho de futuros projetos.

### **5.1 Teste Imunoquímico Fecal**

O FIT utilizado foi o *OC-Sensor Diana* (*Eiken Chemical Co.*, Tóquio, Japão), através de amostra única. Quando comparado ao gFOBT, esta é uma das principais vantagens do FIT, assim como o fato de não sofrer influência de determinados alimentos ou medicações, dispensando a necessidade de dieta especial e interrupção de determinadas drogas antes da realização do teste, favorecendo a adesão dos indivíduos ao programa (Robertson e Selby, 2020).

O valor de corte do FIT, definido em 50 ng Hb/mL, é considerado baixo na literatura e, conseqüentemente, eleva a sensibilidade do teste (O'Donoghue *et al.*, 2019), disponibilizando ampla faixa de categorização dos valores do FIT para as análises descritiva e associativa dos achados colonoscópicos, valorizando os resultados.

O gênero feminino correspondeu a 64,8% (6.398/9.881) dos indivíduos com testes válidos, havendo evidente discrepância na proporção de participação entre os gêneros. Apesar do esforço continuado para elevar a participação masculina, essa diferença esteve presente ao longo de todo estudo. Esse fato também foi observado em outros (Amitay *et al.*, 2019), como nos programas de rastreamento britânico e escocês (Steele *et al.*, 2010; von Wagner *et al.*, 2011).

A taxa de positividade do FIT foi de 7,9% (776/9.881). Hol *et al.* (2009) obtiveram 8,1% (n=2.975), Schreuders *et al.* (2019) 8,4% (n=5.986), van Turenhout *et al.* (2012) 8,5% (n=10.322), todos utilizando 50 ng Hb/mL, enquanto Zorzi *et al.* (2018) 5,7% (n=123.347), com a definição do valor de corte em 100 ng Hb/mL, demonstrando resultado dentro da expectativa em relação a outras publicações.

## **5.2 Colonoscopia**

### **5.2.1 Taxa de adesão à colonoscopia**

Após resultado positivo do teste, sabe-se que o comparecimento dos indivíduos para realização da colonoscopia é um dos pilares para o sucesso de um programa de rastreamento. A taxa de adesão à colonoscopia aceitável e a recomendada como alvo pela diretriz europeia, por exemplo, são de 90% e superior a 95%, respectivamente (Moss *et al.*, 2012), sendo que neste estudo foi de 68,9% (535/776). Quando questionados, algumas das razões mencionadas pelos participantes para o não comparecimento foram a dificuldade de deslocamento e transporte até o local designado para exame e o receio de ser submetido à colonoscopia. A busca constante pelo incremento da taxa de adesão à colonoscopia foi um dos maiores desafios encontrados durante a fase de trabalho de campo, um tópico que requer atenção e deve ser destacado, porém, a despeito dos esforços para seu incremento, o resultado ficou aquém do esperado. Entre as estratégias, adotaram-se medidas como contato telefônico, reforço no esclarecimento sobre a relevância do resultado FIT positivo frente ao risco de CCR e a

necessidade da colonoscopia, confecção de mapa impresso com direções para o local do exame e reconvocação dos faltantes em ao menos mais duas oportunidades de agendamento.

### **5.2.2 Qualidade em colonoscopia**

A qualidade do exame de colonoscopia é um dos elementos fundamentais para definir a eficácia de um programa de rastreamento e a melhor maneira de avaliá-la é através de aferição e análise de seus indicadores. O monitoramento contínuo e sistemático norteia os esforços para melhorias na qualidade, permitindo a identificação dos pontos a serem aprimorados, fornecendo dados comparativos para adoção ou mudança de estratégia durante um programa de rastreamento, com impacto direto nos resultados, incluindo redução da mortalidade por CCR (*European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group et al., 2013; Schoenfeld, 2020*).

Os principais indicadores de qualidade em colonoscopia são aqueles mensurados durante o procedimento e, para esta pesquisa, foram avaliadas as condições de preparo intestinal, a TIC, a TDA e a taxa de complicação. Exceto pelas condições de preparo intestinal, estes se relacionam também ao desempenho dos examinadores. Foram demonstrados resultados consistentes com alta qualidade dos exames realizados (*European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group et al., 2013; IARC, 2020; Schoenfeld, 2020*), discutidos a seguir.

### **5.2.2.1 Qualidade do preparo intestinal**

Condições adequadas do preparo intestinal são fatores decisivos para a realização de um exame de qualidade. Na sua ausência, áreas da superfície mucosa podem não ser adequadamente visualizadas, elevando o risco de adenomas não identificados e possível desfecho para CCRI (Kaminski *et al.*, 2010).

Recomenda-se que o preparo intestinal considerado adequado seja obtido em, no mínimo, 90% dos exames realizados (Bronzwaer *et al.*, 2019), segundo critérios pré-estabelecidos e previamente pontuados. A taxa de preparo adequado neste estudo foi de 99% (518/523), entre os quais, a pontuação máxima (9 pontos), segundo a Escala de Boston, foi obtida em 91,2% dos casos, expressando alta qualidade.

### **5.2.2.2 Taxa de intubação cecal**

Considerada como uma das medidas prioritárias, esta é imprescindível para a elevação na taxa de detecção de lesões e, conseqüentemente, redução do risco de CCRI (Baxter *et al.*, 2011; Rex *et al.*, 2015).

A taxa de intubação cecal mínima esperada em um programa de rastreamento é de 95% (Rex *et al.*, 2015; Kaminski *et al.*, 2017). Nesta pesquisa, atingiu-se 99,4% (522/525), superando a meta definida, e, entre os três casos de insucesso, em dois deles havia lesão estenosante intransponível ao colonoscópio, relatados no item 4.2.2.1.

### **5.2.2.3 Taxa de complicação**

Para coleta de informações a respeito da ocorrência de complicações, os pacientes foram contactados diretamente por meio de ligação telefônica ou os ACSs foram consultados a respeito de evento crítico notificado durante o acompanhamento pós-exame e, felizmente, não houve complicações relacionadas à colonoscopia. Sangramento de pequenas proporções após a ressecção de lesão foi observado em 1,7% (9/525) dos exames realizados, tratados através da aplicação de cliques metálicos ou diatermia, sem necessidade de condutas adicionais.

### **5.3 Análise Descritiva**

Em que pese a significativa heterogeneidade entre os desenhos dos estudos acerca de rastreamento para CCR, as taxas de detecção de CCR (5,9%), DAG (5,0%), CCR+DAG (10,7%), AA (31,4%), NA (33,0%) e adenomas (63,2%) resultantes deste projeto apresentaram-se pujantes e se assemelharam às de outras publicações (Quintero *et al.*, 2012; Schreuders, *et al.*, 2015).



### 5.3.1 Adenoma, adenoma avançado e lesão serrilhada

A TDA é um dos principais e mais importantes indicadores de qualidade em colonoscopia, apresenta relação inversa com a ocorrência de CCRI e mortalidade por CCR (Winawer *et al.*, 1993; Ertem *et al.*, 2018). O valor preditivo positivo para a presença de adenoma após colonoscopia nos participantes com FIT positivo é influenciado pelo valor de corte definido para o FIT. De maneira geral, quando igual ou inferior a 100 ng/mL (20 mcg/g fezes), a TDA mínima recomendada como meta é de 45% para homens e de 35% para mulheres (Robertson *et al.*, 2017).

A TDA global encontrada (independentemente da presença de CCR) foi de 63,2% (332/525), sendo 69,1% (141/204) para homens e 59,5% (191/321) para mulheres, com 1,7 adenoma por colonoscopia, representando resultados robustos para um projeto de rastreamento do CCR (Hilsden *et al.*, 2016).

A TDAA foi de 31,4% (165/525), correspondente a 49,7% do total de casos nos quais ao menos um adenoma foi diagnosticado, demonstrando alta taxa de detecção de adenoma de alto risco (Cottet *et al.*, 2012) na população estudada.

A acurácia do FIT para LS (LSS e AST) é baixa (Zorzi *et al.*, 2017) e, desse modo, a análise associativa dessa variável não foi proposta entre os objetivos da pesquisa. No entanto, a taxa de detecção de LS foi avaliada devido à sua bem-estabelecida relação como via carcinogênica ao CCR, uma vez que a detecção e ressecção destas, assim como dos ACs, apresentam comprovado impacto na redução da mortalidade por CCR (Winawer *et al.*, 1993). A taxa de detecção de LS obtida (5,1%) apresentou-se em linha com as expectativas

(Anderson *et al.*, 2017; Zorzi *et al.*, 2017). A classificação dos subtipos de LSs também se fez necessária, haja vista o fato de estas comporem os grupos de risco para CCR (GAR e GBR) definidos para análise associativa entre grupos. Em busca de um diagnóstico assertivo, diante da complexidade envolvida na definição e categorização dessa classe de lesões, as lâminas das LSs foram revisadas por patologista com vasta experiência e conhecimento no assunto, para que, então, fossem alocadas para análise.

### **5.3.2 Câncer colorretal**

Diversos aspectos podem influenciar o desempenho do FIT, como fabricante, valor de corte, gênero, faixa etária, método de armazenamento e até mesmo estação do ano ou temperatura ambiente, entre outros (Lee *et al.*, 2014; Grobbee *et al.*, 2017; Fraser *et al.*, 2015; Cotomeris *et al.*, 2018; Selby *et al.*, 2019), fazendo com que os dados disponíveis na literatura se apresentem extremamente heterogêneos e dificultando a análise comparativa entre programas de rastreamento. Contudo, observou-se que a taxa de detecção de CCR (5,9%) encontrada se aproximou à de outros estudos, especialmente quando se tratou do mesmo fabricante (Quintero *et al.*, 2012; Poskus *et al.*, 2015; Shahid *et al.*, 2016; Tepeš *et al.*, 2017; Zorzi *et al.*, 2018); Shahid *et al.* (2016) diagnosticaram CCR em 2,3%, Poskus *et al.* (2015) em 3,1%, Quintero *et al.* (2012) em 5,5%, Tepeš *et al.* (2017) em 6,2% e Zorzi *et al.* (2018) em 6,4%. Schreuders *et al.* (2019) obtiveram taxa de detecção de CCR de 6,0% e Hol *et al.* (2009) de 7,1% para o mesmo valor de corte.

Quanto ao estadiamento local da doença, a maioria dos casos de CCR encontrava-se em estádios mais avançados, tratando-se de lesão invasiva (extensão à camada submucosa ou além dela) em 67,7% deles. Indesejadamente, esse resultado diverge do objetivo de um programa de rastreamento populacional para câncer, cujo princípio epidemiológico é a detecção de lesões precursoras ou da doença em fase precoce (Anexo A) (Wilson e Jungner, 1968), reforçando a importância e a necessidade de medidas para a contenção no avanço do CCR no país.

### **5.3.3 Neoplasia avançada**

A taxa de detecção de NA é um importante indicador para a determinação do efeito de um programa de rastreamento, especialmente válida para comparar diferentes testes e auxiliar na definição de estratégias de ação na fase de planejamento, por agrupar as lesões de maior relevância clínica (AA e CCR) (Azimafoussé *et al.*, 2015).

A taxa de detecção de NA foi de 33,0% (173/525). Quintero *et al.* (2012) obtiveram 20,3%, Levi *et al.* (2011), 32,4%, enquanto Schreuders *et al.* (2019) e Hol *et al.* (2009), 40,1% e 42,0%, respectivamente, para o mesmo valor de corte, faixa etária e fabricante do FIT (*OC-Sensor*).

#### **5.3.4 Achados não relacionados ao CCR**

Excluindo-se CCR, adenoma clássico ou LS, todos os demais achados foram caracterizados como não relacionados ao CCR ou, ainda, como “colonoscopia normal”, na ausência de alterações endoscópicas.

Com a redução do valor de corte, espera-se reduzir a especificidade do FIT para detecção de lesões relacionadas ao CCR, com consequente aumento no diagnóstico proporcional das demais.

Em quase um terço dos casos (25,9%), o achado colonoscópico mais relevante não se relacionou ao CCR, e, em 22,7%, tratou-se de afecção considerada possivelmente relacionada à positividade do FIT, e a presença de divertículos foi o achado mais comum (51,7%), bem como documentado por Amitay *et al.* (2019). Em 3,2% dos casos, o achado colonoscópico mais relevante definitivamente não se relaciona ao resultado FIT positivo, e a colonoscopia normal correspondeu a 8,8% dos casos. Para eventualmente justificar o resultado do FIT nesses dois últimos grupos, há outros fatores epidemiológicos e exógenos, fora do escopo desta análise, também estudados como possivelmente correlacionados à positividade do teste, entre eles, sexo masculino, idade superior a 65 anos, tabagismo e uso de aspirina (Amitay *et al.*, 2019).

## 5.4 Análise Associativa

### 5.4.1 Sexo

Observou-se associação positiva entre o sexo masculino e a presença de adenoma (69,1% homens; 59,5% mulheres;  $p=0,026$ ), em acordo com o resultado de outros estudos (Grobbee *et al.*, 2017), e em linha com a meta definida e recomendação de diretrizes internacionais (Robertson *et al.*, 2017). Há estudos demonstrando maior TDAA em homens (Azimafoussé *et al.*, 2015; Grobbee *et al.*, 2017), no entanto, apesar de esta ter se apresentado ligeiramente maior em homens (34,3% x 29,6%), não foi evidenciada significância estatística ( $p=0,256$ ). O mesmo foi demonstrado por van Turenhout *et al.* (2014) (37% x 33%;  $p$  não significativo).

### 5.4.2 Idade

Em concordância com outras publicações (van de Veerdonk *et al.*, 2019), evidenciou-se associação positiva entre envelhecimento e diagnóstico de CCR, bem como entre este e o aumento na proporção de GCCR e GAR. Programas de rastreamento abrangem vasta faixa etária, habitualmente definida entre 50 anos (mais recentemente 45 anos, segundo Wolf *et al.*, 2018) e 75 anos, compondo um grupo heterogêneo de indivíduos, e os resultados apresentados no tocante à faixa etária encontram-se em acordo com o comportamento epidemiológico esperado da doença.

Foi também documentada associação positiva entre o envelhecimento e o GNCF+, todavia, com associação negativa entre esse grupo e os valores estratificados de FIT. A interpretação desses resultados é discutida no item 5.4.3.

### 5.4.3 Valores estratificados do FIT

Os resultados obtidos sugerem que a concentração de hemoglobina fecal esteve diretamente relacionada ao aumento na taxa de detecção de lesões avançadas colorretais (AA, CCR e NA). Essa relação foi descrita por outros autores (Auge *et al.*, 2014) e, entre eles, Hol *et al.* (2009) apresentaram resultados com elevação significativa no diagnóstico de NA nas faixas de valores mais elevados do FIT (150-200 ng/mL: 47%;  $\geq 200$  ng/mL: 61%), quando comparadas àquela mais baixa (50-150 ng/mL: 25%;  $p=0,009$  e  $p<0,001$ , respectivamente) e aumento crescente na porcentagem de CCR (50-100 ng/mL: 2%; 100-150 ng/mL: 5%; 150-200 ng/mL: 6%;  $\geq 200$  ng/mL: 12%), semelhante ao observado nesta pesquisa.

Associação positiva consistente foi evidenciada entre os valores do FIT e taxa de detecção de CCR ( $p=0,008$ ), refletida no aumento da proporção do GCCR à análise associativa proporcional dos grupos ( $p=0,005$ ). Observou-se, também, aumento na proporção do GAR com valores crescentes do FIT ( $p=0,003$ ).

Quando comparada a publicações nas quais foi aplicado maior valor de corte para o FIT (100 ng/mL), observa-se, neste estudo, a TDA mais elevada (63,2%). O'Donoghue *et al.* (2019) obtiveram 53,9% (2019) e Tepeš *et al.* (2017) 49,4%, por exemplo. Contudo, quando comparada aos trabalhos dos mesmos autores, a taxa de detecção de CCR situou-se em faixa intermediária (5,9%) frente a 4,7% descrita por O'Donoghue *et al.* (2019) e a 6,2% por Tepeš *et al.* (2017), corroborando a hipótese de que lesões avançadas apresentam sangramento mais pronunciado, resultando em níveis mais elevados de valores do FIT, assim como evidenciado neste trabalho (Tabela 15).

Em contrapartida, conforme descrito no item 5.4.2, houve associação positiva da idade com a proporção do GNCF+, mas associação negativa do valor do FIT a esse grupo. Uma possível interpretação encontra-se no fato de a prevalência das principais afecções pertencentes a esse grupo (divertículos, ectasia vascular e doenças orificiais) ser crescente em faixas etárias mais elevadas (Nagata *et al.*, 2014), justificando a associação positiva com a idade, porém, sem que haja relação destas com a intensidade de sangramento, descorrelacionando-as, assim, do resultado quantitativo do FIT ou, ainda, sugerindo que a presença destas não obrigatoriamente justifica o resultado FIT positivo (Auge *et al.* 2014; Kim *et al.*, 2017; Amitay *et al.*, 2019).

A elevação do valor de corte para o FIT resultará em menor número de resultados positivos, com consequente redução na demanda por colonoscopias a serem realizadas (Toes-Zoutendijk *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2018). Ainda que análise específica seja necessária para melhor compreensão dos impactos desta no diagnóstico das lesões relacionadas ao CCR, os dados apresentados fortalecem os fundamentos da importância do planejamento, antes da definição do valor de corte em um programa de rastreamento. Durante essa fase, devem ser consideradas e pesadas a disponibilidade de recursos e a capacidade estipulada para realização de colonoscopias, frente à expectativa diagnóstica de lesões relacionadas ao CCR (Hol *et al.* 2009). Neste trabalho, por exemplo, estima-se que o aumento do valor de corte de 50 ng/mL para 100 ng/mL promoveria redução de aproximadamente 30% no número total de colonoscopias realizadas, com

significativo impacto na detecção de adenomas não avançados (redução de cerca de 37%) e do número de colonoscopias com afecções não relacionadas ao CCR (próximo de 40%), porém com menor repercussão na redução das taxas de detecção de AA e CCR (aproximadamente 20% e 13%, respectivamente). Em suma, supõe-se que a elevação do valor de corte reduziria significativamente a demanda por colonoscopias, elevando a especificidade do FIT para lesões de maior risco relacionadas ao CCR. Essa ação é fundamental ao se planejar a implantação de um programa de rastreamento em larga escala, principalmente frente à escassez de recursos, frequente em países que apresentam limitações socioeconômicas, como ocorre no Brasil.

Àqueles com resultado FIT negativo, rodadas subsequentes (anuais ou bianuais) de aplicação do teste são recomendadas, oferecendo oportunidade recorrente para detecção de eventuais lesões não identificadas em anos anteriores (Zorzi *et al.*, 2018).

Estudo objetivando a análise específica dos resultados colonoscópicos para diferentes valores de corte do FIT se faz necessário para análise pormenorizada da hipótese aventada.



### **5.5 Considerações Gerais sobre a Pesquisa**

Entre os pontos positivos desta pesquisa, destaca-se a busca por uma amostra homogênea para estudo, representada pela população adscrita convidada a participar, o que possibilitou controle epidemiológico mais rigoroso dos participantes, uma vez que todos se encontram obrigatoriamente matriculados em UBSs da rede nacional pública de saúde. É relevante, também, o fato de que a utilização de teste com característica quantitativa permitiu a realização de análise associativa dos valores categorizados do FIT às lesões relacionadas ao CCR e entre os grupos definidos segundo os achados colonoscópicos.

Espera-se que este trabalho (i) exerça seu papel no estímulo e auxílio à pesquisa relacionada ao rastreamento organizado para CCR no Brasil, (ii) possa colaborar como modelo para o desenho e planejamento de futuros projetos, (iii) enriqueça a base de dados nacional, (iv) represente mais um passo rumo ao planejamento e promoção de política pública para prevenção do CCR neste país e (v) balise as decisões relacionadas ao gerenciamento e priorização de agendas de colonoscopia em um programa de rastreamento. Relevante salientar que, frente à enorme disparidade socioeconômica e cultural do país, é possível que os resultados apresentados sejam em parte extensíveis às diferentes regiões do Brasil, todavia análise detalhada do cenário local e avaliação de recursos disponíveis e das dificuldades a serem enfrentadas em cada uma delas devem ser ponderadas, e adequações certamente devem ser implantadas.

Este estudo apresenta limitações, entre elas, o fato de ter sido implantado em centro único e de a colonoscopia ter sido realizada apenas em indivíduos com resultado FIT positivo, impossibilitando a análise de medidas de desempenho do teste.

### **5.6 Perspectivas para o Rastreamento do CCR**

Nos últimos anos, o assunto tem ganhado destaque neste país, impulsionado pelo empenho e trabalho de grupos inicialmente isolados, atualmente unidos através da dedicação, organização e apoio das sociedades médicas envolvidas com o tema. Em 10 de fevereiro de 2022, foi aprovado no Senado Federal o Projeto de Lei nº 5.024/2019, tornando março o mês de combate ao CCR e incluindo sua prevenção no calendário oficial de saúde pública. Diante da dimensão do problema, espera-se que somente através da mobilização, comprometimento e esforço conjunto do maior número de centros, abrangendo todas as regiões do país e com apoio das autoridades governamentais, será possível avançar rumo à concretização de um programa nacional de rastreamento para o CCR, única estratégia para ampla contenção no avanço dessa doença no Brasil.

## **6 CONCLUSÃO**

a) A análise de resultados dos achados colonoscópicos evidenciou alto padrão de qualidade dos exames realizados, de acordo com as recomendações das mais relevantes diretrizes mundiais acerca do tema.

b) A utilização do FIT como método inicial para rastreamento do CCR, seguida da realização de exame colonoscópico de alta qualidade àqueles com resultado FIT positivo, demonstrou resultados consistentes para o rastreamento do CCR, expressos através da alta taxa de detecção de CCR e lesões a ele relacionadas.

c) Entre outras lesões diagnosticadas e não relacionadas ao CCR, divertículos, afecções orificiais, ectasia vascular e achados inflamatórios inespecíficos foram as mais prevalentes, todas pertencentes à categoria definida como lesões possivelmente relacionadas ao resultado FIT positivo.

d) Houve associação entre sexo e TDA, sendo mais elevada no sexo masculino.

e) Houve associação positiva entre faixa etária e taxa de detecção de CCR.

f) Houve associação positiva entre a estratificação por valores de FIT e TDAA, taxa de detecção de NA e taxa de detecção de CCR.

g) Na análise de proporção entre grupos, demonstrou-se associação positiva da faixa etária com GCCR, GAR e GNCF+, assim como dos valores categorizados do FIT com GCCR e GAR.

## **7 ANEXOS**

## **Anexo A - Princípios para rastreamento - Organização Mundial de Saúde (OMS), 1968 (Wilson e Jungner, 1968; Brasil, 2010)**

- a. A condição em questão deve ser um importante problema de saúde para a população, pesando-se os conceitos de magnitude, transcendência e vulnerabilidade<sup>9</sup>.
- b. A história natural da doença deve ser adequadamente compreendida.
- c. Deve haver uma fase latente ou sintomática precoce reconhecível e melhor prognóstico esperado ao diagnóstico e tratamento nesta, frente às mais tardias.
- d. Deve haver um método (teste ou exame diagnóstico) simples, efetivo e seguro para o rastreamento.
- e. Após validação, deve ser disponível e acessível aos indivíduos.
- f. Apresentar boa aceitação, com alta adesão pela população-alvo.
- g. Deve haver tratamento ou intervenção adequada para os indivíduos com a doença.
- h. O custo deve ser economicamente equilibrado em relação a possíveis despesas relacionadas à assistência de saúde global.
- i. A conclusão do caso e perpetuação do programa devem ser parte um processo programado e continuado.

---

<sup>9</sup> - Vulnerabilidade: o quanto é passível de prevenção ou diagnóstico precoce e tratamento, diante dos recursos disponíveis.

- Magnitude: grandeza do ponto de vista epidemiológico e coletivo do problema, quando comparado a outros agravos e doenças na população, habitualmente abordado através da incidência e prevalência.
- Transcendência: impacto da doença na população e detalhamento das condições a ela relacionadas.

**Anexo B - Princípios estendidos para rastreamento - Programa nacional de rastreamento organizado de câncer cervical (colo uterino) - Países Baixos (Hanselaar, 2002)**

- a. A doença não é passível de prevenção primária.
- b. Benefícios e riscos devem ser conhecidos tanto para os indivíduos, quanto para os profissionais de saúde envolvidos.
- c. Os indivíduos elegíveis devem receber informações adequadas sobre prós e contras da participação.
- d. A educação pública deve promover ampla acessibilidade ao programa, contudo não devendo incluir qualquer efeito de pressão moral, de modo que o processo de recrutamento não limite as pessoas em sua liberdade de participação.
- e. O tempo entre a aplicação e o resultado do teste, assim como ao início do tratamento dos doentes, deve ser o mais abreviado possível.
- f. Os critérios de encaminhamento para diagnóstico definitivo ou início do tratamento devem ser bem definidos.
- g. Deve haver garantia e controle de qualidade durante toda a vigência do programa.
- h. Os programas de rastreamento organizados são ações contínuas e sistemáticas, que satisfaçam as necessidades organizacionais e gerenciais.
- i. Estes conceitos permanecem sólidos e vêm sendo aprimorados ao longo dos anos.



**Anexo C - Termos de aprovação na comissão de ética das instituições****APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25/11/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 469/15 intitulado: “**RASTREAMENTO DE CÂNCER COLORRETAL: ESTUDO PILOTO ATRAVÉS DA PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES POR TESTE IMUNOQUÍMICO.**” apresentado pelo **Departamento de MEDICINA PREVENTIVA**

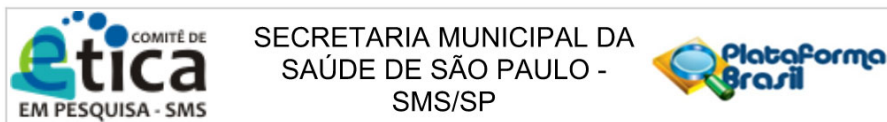
**Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").**

**Pesquisador (a) Responsável: José Eluf Neto**

**Pesquisador (a) Executante: José Eluf Neto**

**CEP-FMUSP, 25 de Novembro de 2015.**

**Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**  
**Coordenador**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Rastreamento do Câncer Colorretal: Estudo Piloto através da Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes por Teste Imunoquímico

**Pesquisador:** José Eluf Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51237114.8.3002.0086

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Departamento de Ciência e Tecnologia

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.368.336

#### Apresentação do Projeto:

Este projeto pretende realizar um estudo piloto para avaliar a viabilidade de um programa organizado de rastreamento para CCR, através da pesquisa de sangue oculto nas fezes por teste imunoquímico, na rede pública de saúde do Estado de São Paulo.

**Método:** Indivíduos com 50 a 75 anos de idade, cadastrados em Unidades Básicas de Saúde da Coordenadoria Regional de Saúde Leste do município de São Paulo, gerenciadas Atenção Primária à Saúde Santa Marcelina e pertencentes às Supervisões Técnicas de Saúde: Cidade Tiradentes, Guaianases, Itaim Paulista e São Miguel.

Os voluntários serão convidados a colher material para pesquisa de sangue oculto nas fezes por teste imunoquímico. Os indivíduos com teste positivo serão encaminhados ao Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP, para realização de colonoscopia, com biópsia se necessária. Os casos com diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna serão encaminhados ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo para o tratamento oncológico.

**Resultados esperados:** A taxa de adesão ao programa, os achados do teste de rastreamento e da colonoscopia, e a ocorrência de efeitos adversos, permitirão avaliar a aceitação e a viabilidade de um programa organizado de rastreamento para CCR na rede pública de saúde do Estado de São Paulo.

**Endereço:** Rua General Jardim, 36 - 1º andar

**Bairro:** CENTRO

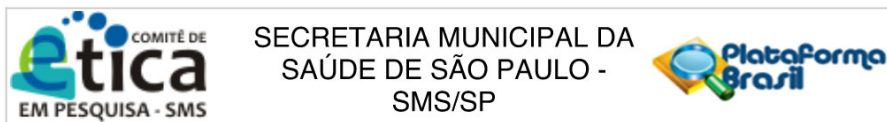
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**CEP:** 01.223-010

**Telefone:** (11)3397-2464

**E-mail:** smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.336

**Critério de Inclusão:**

Indivíduos assintomáticos com idade entre 50 e 75 anos, cadastrados em Unidades Básicas de Saúde (UBS) da Coordenadoria Regional de Saúde Leste do município de São Paulo, gerenciadas pela Atenção Primária em Saúde (APS) Santa Marcelina e pertencentes às Supervisões Técnicas de Saúde: Cidade Tiradentes, Guaianases, Itaim Paulista e São Miguel, sem história de síndromes hereditárias de CCR.

**Critério de Exclusão:**

Os critérios de exclusão são: pacientes fora da idade preconizada; pacientes não matriculados nas UBS do programa e pacientes diagnosticados com Síndromes Hereditárias que aumentem o risco de desenvolvimento de Câncer Colorretal. Estes pacientes e os membros de sua família, deverão seguir protocolos de vigilância específicos com base em colonoscopia em intervalos mais curtos, e começando em idade mais jovem (familiares). Esses indivíduos não serão incluídos nas análises principais do estudo. Eles e seus familiares deverão ser encaminhados para atendimento no Ambulatório de Doenças Hereditárias do ICESP.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar a viabilidade da pesquisa de sangue oculto nas fezes por teste imunoquímico para o rastreamento de CCR na rede pública de saúde do Estado de São Paulo.

**Objetivo Secundário:**

Estimar a taxa de adesão ao programa de rastreamento.

Estimar a proporção de indivíduos com teste imunoquímico positivo.

Estimar o valor preditivo positivo do teste imunoquímico.

Avaliar a ocorrência de complicações durante a execução do projeto piloto de rastreamento.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS DA COLONOSCOPIA:** pacientes poderão apresentar complicações que vão de sangramentos a perfurações da parede intestinal. Há ainda a necessidade de anestesia e o desconforto do preparo com uso de laxantes para esvaziar completamente o conteúdo intestinal.

**Benefícios:**

Pode haver benefício direto apenas para os participantes em que forem detectados pólipos ou câncer intestinal, pois estes pacientes serão encaminhados para tratamento no HCFMUSP ou ICESP, respectivamente, dentro de protocolos clínicos específicos e receberão todo suporte necessário.

**Endereço:** Rua General Jardim, 36 - 1º andar

**Bairro:** CENTRO

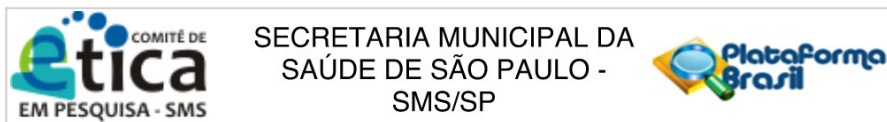
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**CEP:** 01.223-010

**Telefone:** (11)3397-2464

**E-mail:** smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.336

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto muito bem delineado.

A metodologia é adequada aos objetivos; a condição de risco/desconforto ao sujeito da pesquisa foi analisada, tal condição encontra-se devidamente justificada no desenho da pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A Folha de Rosto está corretamente preenchida, foram identificadas instituição proponente e coparticipante, autorização para realização da pesquisa foi adequadamente apresentada. Cronograma, fonte financiadora e orçamento detalhado estão adequados, os custos do projeto estarão a cargo do pesquisador. Há benefícios previstos na realização do estudo.

O TCLE foi considerado adequado.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Para início da coleta dos dados, o pesquisador deverá se apresentar na mesma instância que autorizou a realização do estudo (Coordenadoria, Supervisão, SMS/Gab, etc).

Se o projeto prever aplicação de TCLE, todas as páginas do documento deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo voluntário e a última página assinada por ambos, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

De acordo com a Res. CNS 466/12, o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

**Endereço:** Rua General Jardim, 36 - 1º andar

**Bairro:** CENTRO

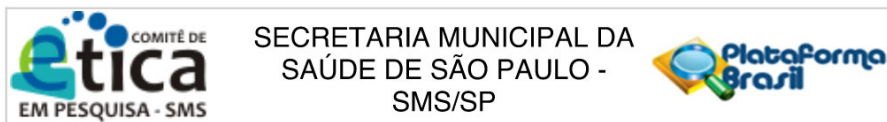
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**CEP:** 01.223-010

**Telefone:** (11)3397-2464

**E-mail:** smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.336

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_367151.pdf	23/11/2015 12:46:07		Aceito
Outros	Projeto_Eluf.pdf	23/11/2015 12:38:45	José Eluf Neto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_Eluf.pdf	23/11/2015 12:36:55	José Eluf Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_rastreamento_ca_colorretal.pdf	27/10/2015 16:53:39	José Eluf Neto	Aceito
Outros	Curriculo_karina_ribeiro.pdf	27/10/2015 16:48:30	José Eluf Neto	Aceito
Outros	Questionario_final.pdf	27/10/2015 15:48:29	José Eluf Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	27/10/2015 15:40:36	José Eluf Neto	Aceito
Outros	Termo_compromisso_pesquisador_sms.pdf	27/10/2015 13:38:44	José Eluf Neto	Aceito
Outros	Controle_projeto_sms.pdf	27/10/2015 13:37:35	José Eluf Neto	Aceito
Outros	Autorizacao_coord_leste.pdf	27/10/2015 13:05:33	José Eluf Neto	Aceito
Outros	CV José Eluf Neto.pdf	22/12/2014 11:51:30		Aceito
Outros	Curriculo Ulysses Ribeiro Júnior.pdf	26/09/2014 12:00:09		Aceito
Outros	Curriculo Venancio Avancini Ferreira Alves.pdf	26/09/2014 11:59:26		Aceito
Outros	Curriculo Sergio Carlos Nahas.pdf	26/09/2014 11:58:15		Aceito
Outros	Curriculo Ivan Ceconello.pdf	26/09/2014 11:56:57		Aceito
Outros	parecer DMP.pdf	24/09/2014 12:01:59		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_367151.pdf	05/09/2014 14:09:48		Aceito
Outros	20140815165841602.pdf	05/09/2014 14:08:44		Aceito

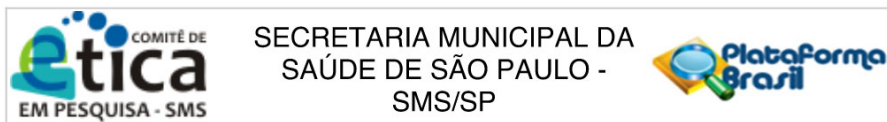
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua General Jardim, 36 - 1º andar  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 01.223-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3397-2464 **E-mail:** smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.336

SAO PAULO, 15 de Dezembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**SIMONE MONGELLI DE FANTINI**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua General Jardim, 36 - 1º andar  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 01.223-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3397-2464 **E-mail:** smscep@gmail.com

## **Anexo D - Instituições envolvidas e suas responsabilidades no projeto**

### **Unidades Básicas de Saúde**

No sistema de saúde público brasileiro é através das UBS que se estabelece o contato preferencial dos usuários, sendo estas o principal acesso e a via centralizadora de comunicação com toda a rede de atenção à saúde nacional. As UBS situam-se próximas aos locais de residência, trabalho ou estudo dos cidadãos e, com isso, desempenham um papel fundamental na garantia de acesso da população à saúde.

### **Atenção Primária à Saúde Santa Marcelina**

Criada em meados de 1970, na zona leste da cidade de São Paulo, nas dependências do Hospital Santa Marcelina, a APS-SM adveio da nova proposta da entidade filantrópica, que teve início em 1961 com o trabalho das Irmãs Marcelinas, oferecendo assistência, ensino e pesquisa em saúde, para expansão dos investimentos, com foco na prevenção e promoção de saúde. Atualmente, a APS-SM administra 46 UBS, além de Assistências Médicas Ambulatoriais (AMA), Centros de Atenção Psicossocial, Centros de Especialidades Odontológicas, Núcleos Integrados de Reabilitação, Unidades de Apoio, Pronto Atendimento, dentre outros programas e unidades.

Ao término de 2015, o número de famílias cadastradas era superior a 200.000, correspondente a próximo de 1.000.000 de pessoas assistidas, dentre elas gestantes, idosos e crianças menores de um ano.

### **Fundação Oncocentro de São Paulo**

Em 1967 um grupo de professores da FMUSP criou o Centro de Oncologia (CEON), para incentivo e coordenação de estudos e atividades na área de oncologia. Em 1974, o Governo do Estado de São Paulo criou a Fundação Centro de Pesquisa em Oncologia (FCPO) em substituição ao CEON e com a Lei Estadual 5274, de 02/09/86, a instituição sofreu modificações administrativas e passou a ser denominada FOSP.

A FOSP é uma instituição pública estadual, que visa gerar condições para o aprimoramento de ações médico-assistenciais em oncologia, sendo órgão de apoio da Secretaria de Saúde para assessoria à política de saúde em câncer no Estado de São Paulo.

Dentre seus objetivos, encontram-se:

- realizar estudos e pesquisa em oncologia;
- pesquisar novos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer e de doenças correlatas;
- registrar os casos de câncer e empreender estudos epidemiológicos;
- cooperar técnica e administrativamente com entidades públicas e particulares, mediante convênios, para fins de pesquisa, ensino e assistência em cancerologia.

### **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

#### *Instituto Central*

Inaugurado em abril de 1944, o IC-HC-FMUSP originou o HC-FMUSP e é nele que se encontra a maior parte das especialidades do Complexo HC-FMUSP. São 31, médicas e cirúrgicas, incluindo os Departamentos de Gastroenterologia e Patologia da FMUSP.

#### *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo*

Inaugurado em 2008, inicialmente como Organização Social de Saúde, por meio de parceira entre a Fundação Faculdade de Medicina, a FMUSP e a Secretaria do Estado de Saúde, atualmente integra o Complexo HC-FMUSP, sendo o maior centro de oncologia da América Latina.

## Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1

### FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TÍTULO DA PESQUISA: RASTREAMENTO DE CÂNCER COLORRETAL: ESTUDO PILOTO COM TESTE IMUNOQUÍMICO NAS FEZES

Você está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Obrigado pelo seu interesse. Por favor, leia este termo de consentimento ou peça que alguém o leia para você.

A Fundação Oncocentro da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (FOSP), em parceria com a Faculdade de Medicina da USP, o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, está realizando uma pesquisa para saber se o exame "Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes pelo Teste Imunoquímico (FIT)" é efetivo no diagnóstico precoce do Câncer de Intestino, e se contribui para o início do tratamento do câncer em um estágio mais precoce.

Cerca de 16.000 usuários de serviços de saúde da região oeste da cidade de São Paulo participarão deste estudo. O pesquisador responsável por este estudo é o Prof. Dr. José Eluf Neto da Fundação Oncocentro de São Paulo e da Faculdade de Medicina da USP.

A FAPESP é responsável pelos custos do estudo.

Essa pesquisa e este termo de consentimento foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

Essa pesquisa tem por objetivo realizar um programa piloto de detecção de Câncer Intestinal na população residente na Região Oeste de São Paulo. Esta pesquisa é destinada a todos os homens e mulheres com idade entre 50 e 70 anos, que não tenham nenhum dos seguintes sintomas: mudança em seus hábitos intestinais, que pode ser diarreia ou prisão de ventre; fezes pastosas de cor escura; sangramento durante a evacuação ou sangue nas fezes; sensação de que o seu intestino não esvazia completamente; sensação de fraqueza ou cansaço, ou ainda perda de peso maior que 10% do total do seu peso de forma inexplicável.

Para participar da pesquisa os indivíduos deverão estar matriculados em alguma das Unidades Básicas de Saúde da Região Oeste.

Todos os procedimentos deste estudo são comuns na prática médica. Inicialmente, serão solicitadas duas amostras de fezes de cada participante. Trata-se de um exame indolor e não invasivo e que não necessita de qualquer tipo de preparo ou dieta especial. O objetivo do FIT será identificar os indivíduos que possuem sangramento imperceptível nas fezes. Para a realização deste teste, o participante receberá dois kits para coleta de fezes juntamente com instruções de como fazer a coleta. Ele também responderá a um breve questionário sobre seus hábitos de vida e condições socioeconômicas. As amostras de fezes deverão ser entregues para o agente de saúde.

Para os indivíduos que apresentarem exame de FIT positivo será oferecido um exame de colonoscopia. A colonoscopia é um exame que permite ao médico analisar o revestimento interno do intestino grosso e descobrir se existe alteração no órgão. O exame consiste na introdução pelo reto de



uma haste flexível com cerca de um metro de comprimento e espessura de um dedo indicador com uma câmera na sua extremidade, que capta a imagem e a transmite para um monitor de televisão. Trata-se de um exame invasivo e, por esta razão, é feito sob sedação, ou seja, o participante receberá uma medicação por via intravenosa e dormirá durante o exame. A duração média é de 15 a 30 minutos. Para realizar o exame, o indivíduo deverá fazer um preparo intestinal, que consiste em esvaziar o intestino, eliminando as fezes; para tanto, ele deverá tomar um laxante fornecido pela pesquisa.

Caso exista alguma alteração no revestimento interno do intestino, serão realizados procedimentos para determinar se a lesão é maligna ou benigna, bem como retirada de pólipos, se estiverem presentes.

A colonoscopia é um exame seguro, mas não isento de riscos. Os riscos podem estar relacionados ao preparo intestinal, à sedação e ao procedimento diagnóstico/terapêutico. Em relação ao preparo intestinal, o uso de laxantes pode ocasionar tonturas, náuseas, vômitos e cólicas intestinais e, mais raramente, desidratação, desequilíbrio hidro-eletrolítico e distensão abdominal. Em relação à sedação, poderão ocorrer reações locais (flebite no local da punção venosa) e sistêmicas de natureza cardiorrespiratória, incluindo depressão respiratória, alterações no ritmo cardíaco (bradicardia e taquicardia) e na pressão arterial sistêmica (hipotensão e hipertensão). Esses efeitos colaterais são monitorizados e controlados durante o exame com equipe habilitada para o tratamento imediato de qualquer uma dessas complicações. Em relação aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, as complicações relacionadas à colonoscopia diagnóstica são raras: a cada 1.000 procedimentos, 1 ou 2 pacientes podem sofrer as complicações como perfuração e o sangramento intestinal. -O sangramento pode ser tratado por procedimento realizado durante o próprio exame (hemostasia endoscópica) e a perfuração habitualmente requer tratamento cirúrgico.

Pode haver benefício direto apenas para os participantes em que forem detectados pólipos ou câncer intestinal.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. José Eluf Neto que pode ser encontrado nos telefones: 3061-8278 ou 3797-1802. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 21º andar - sala 36 - CEP: 01246-000 Tel: 3893-4401/4407 E-mail: [cep\\_fm@usp.br](mailto:cep_fm@usp.br), ou com o CEP da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo no telefone 3397-2464 ou E-mail [smscep@gmail.com](mailto:smscep@gmail.com)

A sua decisão de entrar para esta pesquisa é voluntária. Caso você se recuse a participar desta pesquisa, seu atendimento na unidade de saúde não será afetado e você não perderá quaisquer benefícios ou direitos que normalmente teria. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e você poderá deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Os documentos de pesquisa serão arquivados em local seguro. Somente os profissionais envolvidos terão acesso aos documentos e são responsáveis por manter a confidencialidade, o sigilo dos dados e garantir a sua privacidade. Os resultados deste estudo podem ser publicados. Em nenhuma publicação usaremos seu nome e nem você será identificado de qualquer maneira.

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. Você terá o direito de solicitar indenização no caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

3

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito do estudo "Rastreamento de Câncer Colorretal: Estudo Piloto com Teste Imunoquímico nas fezes". 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 no Serviço de Saúde. Assino duas vias deste documento, as quais uma ficará com o médico e sua equipe e a outra via será entregue para mim.

Nome Legível do participante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Para casos de participantes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## **Anexo F - Comprovante de recebimento de recurso através de doação para flaconetes**

São Paulo, 17 de setembro de 2015.

### **Recibo de Recursos - Projeto de Rastreamento de Câncer Colorretal**

Por meio deste instrumento a Fundação Faculdade de Medicina, pessoa jurídica de direito público, inscrita no CNPJ 56.577.059/0001-00, com sede Av. Rebouças ,381- CEP: 05401-000 São Paulo-SP, confirma o recebimento de recursos no valor de R\$32.000,00 referente Projeto de Rastreamento de Câncer Colorretal: Estudo Piloto através da Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes por Teste Imunoquímico". da empresa **GASTRO COMERCIO E REPRESENTAÇÃO COMERCIAL DE EQUIPAMENTOS MÉDICO HOSPITALARES LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ 82.431.784/0001-77, com sede na Avenida Senador Salgado Filho, 4112 – CEP: 81.570-001 Curitiba – PR, neste ato representado pelo Procurador Gerente Regional, Sergio Okamoto Nakano.

---

Fundação Faculdade de Medicina  
CNPJ: 56.577.059/0001-00

---

Sergio Issao Okamoto Nakano  
CPF: 058.134.908-33

## Anexo G - Termo de doação de dispositivo para revestimento do vaso sanitário

### TERMO DE DOAÇÃO

Termo Particular de Doação que entre si fazem a empresa Coloff Industrial Ltda – Epp e José Eluf Neto.

Pelo presente instrumento particular de **DOAÇÃO**, de um lado, como doadora Coloff Industrial Ltda – Epp, estabelecida na rua Raiz da Serra, 188, Jardim Oriental, CEP 04347-010, nesta Capital, inscrita no CNPJ sob nº 11821401/0001-29, neste ato representada pelo sócio administrador Eliezer Machado Dias, brasileiro, solteiro, designer gráfico, portador da Cédula de Identidade RG nº 271205234 e do CPF nº 157.278.168-82, residente e domiciliado na Rua Deputado Vicente Penido, 140, apto. 4, Vila Guilherme, nesta Capital, CEP 02064-120, e, de outro lado, como donatário José Eluf Neto, brasileiro, divorciado, médico, inscrito no CRM/SP sob nº 22.183, portador da Cédula de Identidade RG nº 4.514.386-SSP/SP e do CPF nº. 527.545.618-20, residente e domiciliado na Rua Barão de Capanema, 433, apto. 7, CEP 01411-011, Cerqueira César, nesta Capital, ajustam entre si a transferência de 16.000 (dezesseis mil) Coloff acessórios de apoio para coleta de amostras (fezes ou urina) sob a forma de **DOAÇÃO**, nos seguintes termos:

#### Cláusula primeira:

A doadora é fabricante de dispositivo que facilita a coleta de fezes ou urina para a realização de exames. Esse invento foi registrado na agência de patentes americana – USPTO em 2010 e está sendo utilizado por alguns hospitais privados da Capital.

#### Cláusula segunda:

O donatário é pesquisador e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e nessa qualidade desenvolve com auxílio da FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, um projeto de pesquisa denominado “Rastreamento de Câncer colorretal: Estudo piloto através da pesquisa de sangue oculto nas fezes por teste imunoquímico, cadastrado sob nº 2014/50112-2.

#### Cláusula terceira: objeto da doação e sua utilização

A doadora se compromete a doar ao donatário 16.000 (dezesseis mil) unidades do produto acima mencionado para que os mesmos sejam distribuídos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) da Atenção Primária em Saúde (APS) Santa Marcelina que participarão da pesquisa.

**Cláusula quarta:**

O donatário que ora recebe a doação deverá fazer citação ou referência ao produto utilizado na coleta do material em publicações, divulgações, escritas ou verbais, incluindo artigos científicos originados da pesquisa.

**Cláusula quinta:**

O donatário declara aceitar esta doação na forma avençada, comprometendo-se a utilizar os bens doados exclusivamente em atividades de pesquisa.

E, para firmeza e como prova de assim estarem de acordo, as partes assinam o presente instrumento particular, em duas vias de igual teor e forma, na presença de duas testemunhas, deixando claro e estabelecido que o produto doado, na condição de insumo facilitador da coleta de fezes ou urina na pesquisa, não constitui objeto dessa pesquisa.

São Paulo, 07 de abril de 2016.

**Coloff Industrial Ltda**  
**Sócio administrador Eliezer Machado Dias**

**José Eluf Neto**

Testemunhas:

Diane Dede Cohen  
RG nº 13.800.805  
CPF nº 083.473.458-30  
Endereço: Alameda Santos, 2.415, apto. 82, CEP 01419-002 – Cerqueira César – SP.

Sílvia Helena Souza Dias  
RG nº 6.348.511-4,  
CPF sob nº 772.792.718 – 04  
Endereço: Rua Havaí, 212, apto. 101, CEP 01259-000 – Sumaré – SP.

## Anexo H - Escala de Boston (Lai *et al.*, 2009; Calderwood e Jacobson, 2010)

**TABLE 3. Bowel preparation scales**

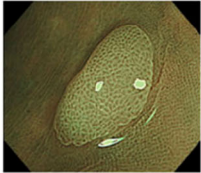
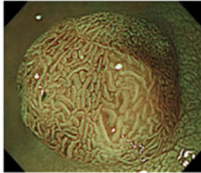
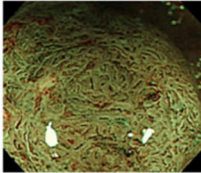
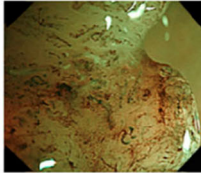
Bowel prep name	Points	Description
Aronchick Scale*	5	Inadequate (repeat preparation needed)
	4	Poor (semisolid stool could not be suctioned and <90% of mucosa seen)
	3	Fair (semisolid stool could not be suctioned, but >90% of mucosa seen)
	2	Good (clear liquid covering up to 25% of mucosa, but >90% of mucosa seen)
	1	Excellent (>95% of mucosa seen)
Ottawa Bowel Prep Scale rating for each colon segment†	4	Inadequate (solid stool not cleared with washing and suctioning)
	3	Poor (necessary to wash and suction to obtain a reasonable view)
	2	Fair (necessary to suction liquid to adequately view segment)
	1	Good (minimal turbid fluid in segment)
	0	Excellent (mucosal detail clearly visible)
Ottawa Bowel Preparation Scale rating for the amount of fluid in the whole colon‡	2	Large amount of fluid
	1	Moderate amount of fluid
	0	Small amount of fluid
Boston Bowel Preparation Scale rating for each colon segment‡	0	Unprepared colon segment with stool that cannot be cleared
	1	Portion of mucosa in segment seen after cleaning, but other areas not seen because of retained material
	2	Minor residual material after cleaning, but mucosa of segment generally well seen
	3	Entire mucosa of segment well seen after cleaning

\*Aronchick Scale rating for the whole colon (individual segments not evaluated).

†Ottawa Bowel Preparation Scale total score is calculated by adding the scores of the right, transverse/descending, and sigmoid/rectum colon segments and the score for the fluid in the whole colon. The total Ottawa Bowel Preparation Scale score ranges from 14 (very poor) to 0 (excellent).

‡Boston Bowel Preparation Scale total score is calculated by adding the scores of the right, transverse, and left colon segments. The total Boston Bowel Preparation Scale score ranges from 0 (very poor) to 9 (excellent).

## Anexo I - Classificação JNET

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
<b>Vessel pattern</b>	· Invisible <sup>*1</sup>	· Regular caliber · Regular distribution (meshed/spiral pattern) <sup>*2</sup>	· Variable caliber · Irregular distribution	· Loose vessel areas · Interruption of thick vessels
<b>Surface pattern</b>	· Regular dark or white spots · Similar to surrounding normal mucosa	· Regular (tubular/branched/papillary)	· Irregular or obscure	· Amorphous areas
<b>Most likely histology</b>	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low grade intramucosal neoplasia	High grade intramucosal neoplasia/ Shallow submucosal invasive cancer <sup>*3</sup>	Deep submucosal invasive cancer
<b>Endoscopic image</b>				

\*1. If visible, the caliber in the lesion is similar to surrounding normal mucosa.

\*2. Micro-vessels are often distributed in a punctate pattern and well-ordered reticular or spiral vessels may not be observed in depressed lesions.

\*3. Deep submucosal invasive cancer may be included.

Figure 7 The Japan NBI Expert Team (JNET) classification.

Anexo J - Classificação de Kudo (Tanaka *et al.*, 2006)

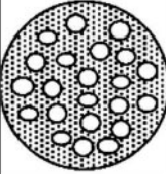
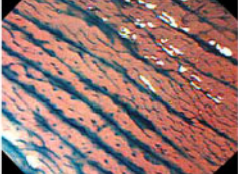

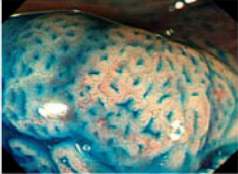
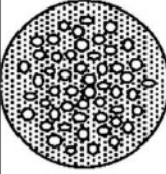
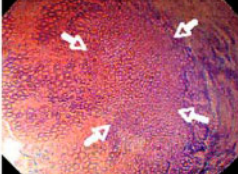





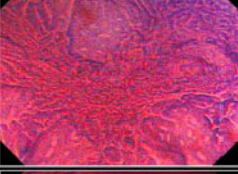
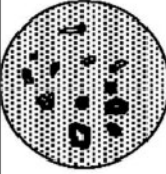

Type	Schematic	Endoscopic	Description	Suggested Pathology	Ideal Treatment
I			Round pits.	Non-neoplastic.	Endoscopic or none.
II			Stellar or papillary pits.	Non-neoplastic.	Endoscopic or none.
III <sub>s</sub>			Small tubular or round pits that are smaller than the normal pit	Neoplastic.	Endoscopic.
III <sub>L</sub>			Tubular or roundish pits that are larger than the normal pits.	Neoplastic.	Endoscopic.
IV			Branch-like or gyrus-like pits.	Neoplastic.	Endoscopic.
V <sub>i</sub>			Irregularly arranged pits with type III <sub>s</sub> , III <sub>L</sub> , IV type pit patterns.	Neoplastic (invasive).	Endoscopic or surgical.
V <sub>N</sub>			Non-structural pits.	Neoplastic (massive submucosal invasive).	Surgical.

Figure 1. Colonic pit-pattern classification.



## Anexo K - Classificação de Vienna revisada (Dixon, 2002)

**Table 1** The revised Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia

Category	Diagnosis	Clinical management
1	Negative for neoplasia	Optional follow up
2	Indefinite for neoplasia	Follow up
3	Mucosal low grade neoplasia Low grade adenoma Low grade dysplasia	Endoscopic resection or follow up*
4	Mucosal high grade neoplasia 4.1 High grade adenoma/dysplasia 4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ) 4.3 Suspicious for invasive carcinoma 4.4 Intramucosal carcinoma	Endoscopic or surgical local resection*
5	Submucosal invasion by carcinoma	Surgical resection*

\*Choice of treatment will depend on the overall size of the lesion; the depth of invasion as assessed endoscopically, radiologically, or ultrasonographically; and on general factors such as the patient's age and comorbid conditions. For gastric, oesophageal, and non-polypoid colorectal well and moderately differentiated carcinomas showing only minimal submucosal invasion (sm1) without lymphatic involvement, local resection is sufficient. Likewise, for polypoid colorectal carcinomas with deeper submucosal invasion in the stalk/base but without lymphatic or blood vessel invasion, complete local resection is considered adequate treatment.

**Anexo L - Critérios de cura endoscópica segundo a *Japanese Society for Cancer of the Cólón and Rectum (JSCCR) (Tanaka et al., 2015)***

Os critérios de cura endoscópica do adenocarcinoma basearam-se na avaliação das margens, risco de metástase linfonodal e à distância.

Foram considerados curados aqueles que preencheram todos os critérios a seguir:

- Ressecção endoscópica completa - margens laterais e profundas livres de comprometimento por lesão.
- Invasão de no máximo 1.000 micra em profundidade na camada submucosa.
- Tipo histológico tubular ou papilar.
- Invasão vascular ausente.
- Brotamento (*budding*) tumoral ausente ou grau 1.

## Anexo M - Origem dos recursos para verba de pesquisa



**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Medicina**  
 Departamento de Medicina Preventiva

### **Rastreamento de Câncer Colorretal: estudo piloto através da pesquisa de sangue oculto nas fezes com teste imunológico**

Processo Fapesp 2014/50112-2, convênio CNPq – PPSUS

Coordenador: Prof. Dr. José Eluf Neto

Fornecedor: Gastro Com e Representação Comerciais de Equipamentos Médicos

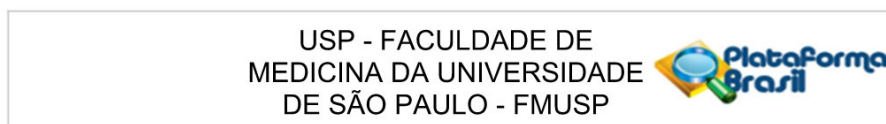
CNPJ n. 82.431.784/0001-77

Nota fiscal/DANFE n. 39848 de 18 de maio de 2016

### **Descrição dos itens**

<b>Código</b>	<b>Descrição</b>	<b>Qde.</b>	<b>Valor Unit. R\$</b>	<b>Valor do IPI</b>	<b>Valor Total R\$</b>
1002068	Processador de imagens Fujinon, modelo VP-4450HD – RMS 80050030078	1	43.376,53	867,53	44.244,06
1002077	Fonte de luz Fujinon, modelo XL-4450 – RMS 80050030078	1	43.376,38	867,53	44.243,91
1002095	Videoscópio flexível série 400/500 Fujinon, modelo EC-590ZW3/L – RMS 80050030079	1	57.627,50	1.152,55	58.780,05
1002089	Videoscópio série 600 Fujinon, modelo EC-600WL	1	61.710,00	1.234,20	62.944,20
1002088	Monitor de LCD a cores Fujinon, modelo CDL-1909A – RMS 80050039005	1	8.062,04	161,24	8.223,28
1002040	Nobreak NHS Premium PDV Senoidal, 1500VA, rack com 04 baterias Sel. 9HA	1	782,25	0,00	782,25
1000195	Carrinho hospitalar para sistema de endoscopia Fujifilm, modelo PC-410 – RMS 80050039009	1	766,91	15,34	782,25
<b>Total em R\$</b>					<b>220.000,00</b>

## Anexo N - Termo de inclusão na Plataforma Brasil como pesquisador



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Rastreamento do Câncer Colorretal: Estudo Piloto através da Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes por Teste Imunoquímico

**Pesquisador:** José Eluf Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 51237114.8.0000.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Departamento de Ciência e Tecnologia

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.262.340

#### Apresentação do Projeto:

Pretende-se incluir 16.000 pessoas cadastradas em alguma das UBS gerenciadas pela APS Santa Marcelina, entre 50 e 75 anos de idade e sem história de CCR. Para os indivíduos que aceitarem participar do estudo, os agentes comunitários de saúde ACS entregarão kit para coleta de uma amostra de fezes, que serão encaminhadas ao Instituto Central do HCFMUSP para realização do exame de PSOF por teste imunoquímico. Estima-se que 2,5% dos pacientes submetidos ao teste imunoquímico terão resultados positivos que determinarão a necessidade de colonoscopia.

A inclusão dos pesquisadores Mauricio Paulin Sorbello e Adriana Vaz Safatle Ribeiro se faz necessária por serem os profissionais responsáveis pela realização das colonoscopias e por integrarem a equipe que fará a tabulação dos dados e análise dos resultados do projeto. A inclusão de duas etapas no cronograma (prorrogação do prazo para realização de colonoscopia e biópsia e prorrogação do prazo para tabulação e análise de dados) se deve à falta dos participantes no agendamento dos exames complementares, necessitando estender o prazo tanto para conclusão dos exames como para tabulação e análise dos dados.

Prorrogação do prazo para realização de colonoscopia e biópsia - 17/08/2017 29/12/2017

Prorrogação do prazo para tabulação e análise dos dados - 17/08/2017 30/03/2018

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.262.340

**Objetivo da Pesquisa:**

Trata-se de um estudo intervencionista prospectivo piloto para avaliar a efetividade de um programa de rastreamento para câncer colorretal através da pesquisa de sangue oculto nas fezes por teste imunológico, na rede pública do Estado de São Paulo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

sem alteração

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A inclusão dos pesquisadores Mauricio Paulin Sorbello e Adriana Vaz Safatle Ribeiro se faz necessária por serem os profissionais responsáveis pela realização das colonoscopias

A inclusão de duas etapas no cronograma (prorrogação do prazo para realização de colonoscopia e biópsia e prorrogação do prazo para tabulação e

análise de dados) se deve à falta dos participantes no agendamento dos exames complementares, necessitando estender o prazo tanto para conclusão dos exames como para tabulação e análise dos dados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

sem alteração

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_975112 E2.pdf	17/08/2017 15:45:07		Aceito
Outros	Esclarecimento_alter_v2.pdf	12/04/2016 14:45:16	José Eluf Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1.pdf	12/04/2016 14:42:02	José Eluf Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_rastreamento_ca_colorretalv2.pdf	12/04/2016 14:41:36	José Eluf Neto	Aceito

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

## **8 REFERÊNCIAS**

Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015 14;385(9972):977-1010.

Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver*. 2014;8(2):117-30.

Amitay EL, Cuk K, Niedermaier T, Weigl K, Brenner H. Factors associated with false-positive fecal immunochemical tests in a large German colorectal cancer screening study. *Int J Cancer*. 2019;144(10):2419-2427

Anderson JC, Butterly LF, Weiss JE, Robinson CM. Providing data for serrated polyp detection rate benchmarks: an analysis of the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1188-1194.

ASGE Technology Committee, Hwang JH, Konda V, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Enestvedt BK, Fujii-Lau LL, Komanduri S, Maple JT, Murad FM, Pannala R, Thosani NC, Banerjee S. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2015a;82(2):215-26.

ASGE Technology Committee, Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, Konda V, Murad FM, Siddiqui UD, Banerjee S. Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2015b;81(6):1311-25.

Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, Buron A, López-Cerón M, Bessa X, Serradesanferm A, Piracés M, Macià F, Guayta R, Filella X, Molina R, Jimenez W, Castells A; PROCOLON Group. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology.* 2014;147(3):628-636.e1.

Averbach P, Ferrari AP, Toscano CM, Borges JL, Averbach M. Implementation and results of a gastrointestinal cancer screening program in an Amazon rainforest village: A descriptive study. *Endosc Int Open.* 2021;9(6):E770-E776

Azimafoussé Assogba GF, Jezewski-Serra D, Lastier D, Quintin C, Denis B, Beltzer N, Duport N. Impact of subsequent screening episodes on the positive predictive value for advanced neoplasia and on the distribution of anatomic subsites of colorectal cancer: A population-based study on behalf of the French colorectal cancer screening program. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(6):964-71.



Barrows GH, Burton RM, Jarrett DD, Russell GG, Alford MD, Songster CL. Immunochemical detection of human blood in feces. *Am J Clin Pathol*. 1978;69(3):342-6.

Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(1):65-72.

Boas II. Die lehre von okkulten blutungen. *JAMA*. 1914;LXIII(18):1598.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

Brenner H, Haug U, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Hoffmeister M. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology*. 2010;138(3):870-6.

Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56(11):1585-9.

Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.

Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, Hernán MA, McFadden E, Sunde A, Kalager M, Dekker E, Lansdorpvogelaar I, Garborg K, Rupinski M, Spaander MC, Bugajski M, Høie O, Stefansson T, Hoff G, Adami HO; Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC) Study Group. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):894-902.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8 ed. Nova Jersey: Wiley-Blackwell; 2016.

Bronzwaer MES, Depla ACTM, van Lelyveld N, Spanier BWM, Oosterhout YH, van Leerdam ME, Spaander MCW, Dekker E; Dutch Colonoscopy Quality Assurance working group. Quality assurance of colonoscopy within the Dutch national colorectal cancer screening program. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(1):1-13.

Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(4):686-92.

Castells A, Quintero E. Programmatic screening for colorectal cancer: the COLONPREV study. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):672-80.

Catomeris P, Baxter NN, Boss SC, Paszat LF, Rabeneck L, Randell E, Serenity ML, Sutradhar R, Tinmouth J. Effect of temperature and time on fecal hemoglobin stability in 5 fecal immunochemical test methods and one guaiac method. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):75-82.

Chen SL, Hsu CY, Yen AM, Young GP, Chiu SY, Fann JC, Lee YC, Chiu HM, Chiou ST, Chen HH. Demand for colonoscopy in colorectal cancer screening using a quantitative fecal immunochemical test and age/sex-specific thresholds for test positivity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):704-9.

Chiu HM, Chen SL, Yen AM, Chiu SY, Fann JC, Lee YC, Pan SL, Wu MS, Liao CS, Chen HH, Koong SL, Chiou ST. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer.* 2015;121(18):3221-9.

Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut.* 2012;61(8):1180-6.

Cotton S, Sharp L, Little J. The adenoma-carcinoma sequence and prospects for the prevention of colorectal neoplasia. *Crit Rev Oncog.* 1996;7(5-6):293-342.

de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, Stegeman I, Kraaijenhagen RA, Fockens P, van Leerdam ME, Dekker E, Kuipers EJ. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1570-8.

Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002;51(1):130-1.

Dominitz JA, Levin TR. What is organized screening and what is its value? *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(3):393-411.

Elmunzer BJ, Singal AG, Sussman JB, Deshpande AR, Sussman DA, Conte ML, Dwamena BA, Rogers MA, Schoenfeld PS, Inadomi JM, Saini SD, Waljee AK. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):700-709.e3.

Ertem FU, Ladabaum U, Mehrotra A, Tehranian S, Shi Z, Saul M, Morris M, Crockett SD, Schoen RE. Incidence of interval colorectal cancer attributable to an endoscopist in clinical practice. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(4):705-11.e1.

European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Camargo Cancela M, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinàs JA, Faivre J, Faulds Wood L, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lynge E, Mádai S, Marinho J, Maučec Zakotnik J, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtiu L, Peris Tuser M, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmiegel W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Törnberg S, Van Cutsem E, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9.

Fraser CG, Auge JM; PROCOLON Group. Faecal haemoglobin concentrations do vary across geography as well as with age and sex: ramifications for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(9):e235-7.

Fu KI, Fujii T, Kato S, Sano Y, Koba I, Mera K, Saito H, Yoshino T, Sugito M, Yoshida S. A new endoscopic tattooing technique for identifying the location of colonic lesions during laparoscopic surgery: a comparison with the conventional technique. *Endoscopy*. 2001;33(8):687-91.

Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2015 Nov 1.

Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchettini C, Di Felice E, Caroli S, Ferrari F, Mangone L, Pezzarossi A, Roncaglia F, Campari C, Sassatelli R, Sacchero R, Sereni G, Paterlini L, Zappa M. Impact of screening program on incidence of colorectal cancer: a cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1359-66.

Grobbee EJ, Wieten E, Hansen BE, Stoop EM, de Wijkerslooth TR, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Dekker E, Kuipers EJ, Spaander MC. Fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: the gender dilemma. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):448-54.

Guimarães DP, Mantuan LA, de Oliveira MA, Junior RLH, Mafra da Costa A, Rossi S, Fava G, Taveira LN, Giardina KM, Talarico T, Costa M, Scapulatempo-Neto C, Matsushita M, Véio CAR, Fregnani JHT, Reis RM, Hawk ET, Mauad EC. The performance of colorectal cancer screening in Brazil: the first two years of the implementation program in Barretos Cancer Hospital. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020:canprevres.0179.2020.

Hanselaar AG. Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program. *Acta Cytol.* 2002;46(4):619-29.

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

Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):1-42.

Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2013;45(10):842-51.

Hilsden RJ, Bridges R, Dube C, McGregor SE, Naugler C, Rose SM, Rostom A, Heitman SJ. Defining Benchmarks for Adenoma Detection Rate and Adenomas Per Colonoscopy in Patients Undergoing Colonoscopy Due to a Positive Fecal Immunochemical Test. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1743-9.

Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, van der Togt AC, Kuipers EJ, Habbema JD, van Leerdam ME. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1103-10.

Honein-AbouHaidar GN, Kastner M, Vuong V, Perrier L, Daly C, Rabeneck L, Straus S, Baxter NN. Systematic Review and Meta-study Synthesis of Qualitative Studies Evaluating Facilitators and Barriers to Participation in Colorectal Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(6):907-17.

IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. *Colorectal cancer screening*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer [internet]. 2019 [citado em 29 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553200/>.



IBGE. Síntese de Indicadores Sociais: em 2019, proporção de pobres cai para 24,7% e extrema pobreza se mantém em 6,5% da população [internet]. 12 dez 2020 [acesso em: 16 jan 2021]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29431-sintese-de-indicadores-sociais-em-2019-proporcao-de-pobres-cai-para-24-7-e-extrema-pobreza-se-mantem-em-6-5-da-populacao#:~:text=Pr%C3%B3ximas%20divulga%C3%A7%C3%B5es-,S%C3%ADntese%20de%20Indicadores%20Sociais%3A%20em%202019%2C%20propor%C3%A7%C3%A3o%20de%20pobres%20cai,em%206%2C5%25%20da%20populac%C3%A7%C3%A3o&text=Os%20resultados%20utilizam%20dados%20da,a%202019%2C%20entre%20outras%20fontes>.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287-97.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME; Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2704-14.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Brasil - Estimativa dos casos novos* [internet]. 2020a [citado em 2020 dez 18]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). *São Paulo e capital - Estimativa dos casos novos* [internet]. 2020b [citado em 2020 dez 18]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.

International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer screening in the European Union* [internet]. 2017 [citado em 2020 dez 18]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/2017\\_cancerscreening\\_2ndreportimplementation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf).

International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization. Colorectal cancer [internet]. 2020 [acesso em 2021 ago 5]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf).

Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795-803.

Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcranz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):309-34.

Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(4):381-96.

Kashida H, Kudo SE. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):1-8.

Khalili F, Najafi B, Mansour-Ghanaei F, Yousefi M, Abdollahzad H, Motlagh A. Cost-Effectiveness analysis of colorectal cancer screening: a systematic review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:1499-512.

Kim NH, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, Jung YS. Risk factors for false fecal immunochemical test results in colorectal cancer screening. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):151-9.

Kluge MA, Williams JL, Wu CK, Jacobson BC, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Calderwood AH. Inadequate Boston Bowel Preparation Scale scores predict the risk of missed neoplasia on the next colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(3):744-51.

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.

Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Savarino JE, Feuer EJ, Zauber AG. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making*. 2011;31(4):530-9.

Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi64-72.

Ladabaum U. Cost-Effectiveness of Current Colorectal Cancer Screening Tests. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(3):479.

Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):620-5.

Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):171.

Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, Maoz E, Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer.* 2011;128(10):2415-24.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Levin TR, Pickhardt P, Rex DK, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. 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. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):130-60.

Liang PS, Dominitz JA. Colorectal cancer screening: is colonoscopy the best option? *Med Clin North Am.* 2019;103(1):111-23.

Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;143(3):844-857.

López-Kostner F, Zárata AJ, Ponce A, Kronberg U, Kawachi H, Okada T, Tsubaki M, Ito T, Nishikage T, Tanaka K, Kawano T, Eishi Y, Peñaloza P, Estela R, Karelovic S, Flores S. Programa multicéntrico de cribado de cáncer colorrectal en Chile. *Rev Med Chil.* 2018;146(6):685-92.

Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1603-7.

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst.* 1999 3;91(5):434-7.

Maruta LM, Borba MR. Colorectal cancer prevention in Hospital Universitário São Paulo University: general strategy and results. *Digest Endoscopy.* 2017;29(Supp 1).

Mattar R, Marques SB, Minata MK, Silva-ETTO JM, Sakai P, DE Moura EGH. Diagnostic accuracy of one sample or two samples quantitative fecal immunochemical tests for intestinal neoplasia detection. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(3):316-322.

Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy.* 2012;44 Suppl 3:SE49-64.

Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Itoh T, Goda Y, Suda R, Yano H, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Increase in colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage in an aging society: lessons from a 9-year colonoscopic study of 28,192 patients in Japan. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(3):379-85.

OC-Sensor. Test principle OC-Sensor [internet]. 2021 [acesso em: 10 fev 2021]. Disponível em: <http://www.fit-screening.co.uk/screening/test-principle-oc-sensor-fit>.

O'Donoghue D, Sheahan K, MacMathuna P, Stephens RB, Fenlon H, Morrin M, Mooney J, Fahy LE, Mooney T, Smith A. A National Bowel Cancer Screening Programme using FIT: Achievements and Challenges. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(2):89-94.

Patel SS, Kilgore ML. Cost effectiveness of colorectal cancer screening strategies. *Cancer Control*. 2015;22(2):248-58.

Perez RO, Proscurshim I, São Julião GP, Picolo M, Gama-Rodrigues J, Habr-Gama A. Instalação e resultados preliminares de programa de rastreamento populacional de câncer colorretal em município brasileiro. *Arq Bras Cir Dig*. 2008;21(1):12-5

Pickhardt PJ, Pooler BD, Kim DH, Hassan C, Matkowskyj KA, Halberg RB. The natural history of colorectal polyps: overview of predictive static and dynamic features. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(3):515-536.

Pinheiro LV. Descrição e resultados do programa de rastreamento de prevenção de câncer colorretal da UNICAMP [dissertação profissional]. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2018.

Poskus T, Strupas K, Mikalauskas S, Bitinaitė D, Kavaliauskas A, Samalavicius NE, Saladzinskas Z. Initial results of the National Colorectal Cancer Screening Program in Lithuania. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(2):76-80.

Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706.

Rabeneck L, Horton S, Zauber AG, Earle C. Colorectal cancer. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S. Disease control priorities. 3rd edition (volume 3): Cancer. WBG; 2015. p. 101-119.

Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, Messersmith H, Lewis N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(3):131-47.

Ransohoff DF, Lang CA, Young GP. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1423-4.

Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, Hoffman B, Jacobson BC, Mergener K, Petersen BT, Safdi MA, Faigel DO, Pike IM; ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):873-85.



Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):31-53.

Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Lieberman D, Levin TR, Rex DK. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):2-21.e3.

Robertson DJ, Selby K. Fecal Immunochemical Test: The World's Colorectal Cancer Screening Test. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(3):511-26.

Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(5):265-79.

Rodney MB. Mass cervix cancer screening. *J Occup Med*. 1970;12(5):187.

Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, Dekker E, Forsberg A, Gore-Booth J, Haug U, Kaminski MF, Matsuda T, Meijer GA, Morris E, Plumb AA, Rabeneck L, Robertson DJ, Schoen RE, Singh H, Tinmouth J, Young GP, Sanduleanu S. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2018;155(3):909-925.e3.

Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer*. 1995;61(4):465-9.

Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fu KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Kaneko K, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Iwatate M, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc.* 2016;28(5):526-33.

Schoenfeld P. Quality in Colorectal Cancer Screening with Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(3):541-51.

Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut.* 2012;61(7):1036-40.

Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spijker WWJ, Izelaar K, Bruno MJ, Kuipers EJ, Spaander MCW. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(8):622-631.

Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, Kuipers EJ. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut.* 2015;64(10):1637-49.

Selby K, Levine EH, Doan C, Gies A, Brenner H, Quesenberry C, Lee JK, Corley DA. Effect of sex, age, and positivity threshold on fecal immunochemical test accuracy: a systematic review and meta-analysis. *gastroenterology*. 2019;157(6):1494-505.

Shahidi N, Gentile L, Gondara L, Hamm J, McGahan CE, Enns R, Telford J. Correlating quantitative fecal immunochemical test results with neoplastic findings on colonoscopy in a population-based colorectal cancer screening program: a prospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:4650471.

Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):458-79.

Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106-14.

Steele RJ, Kostourou I, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, Brewster DH, Black R, Carey FA, Fraser C. Effect of gender, age and deprivation on key performance indicators in a FOBT-based colorectal screening programme. *J Med Screen*. 2010;17(2):68-74.

Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, Soetikno R. High-magnification colonoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2006;64(4):604-13.

Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2015;27(4):417-34.

Teixeira CR, Bonotto ML, Lima JP, Figueiredo LF, Conrado L, Frasca C. Clinical impact of the immunochemical fecal occult blood test for colorectal cancer screening in Brazil. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):442-5.

Tepeš B, Bracko M, Novak Mlakar D, Stefanovic M, Stabuc B, Frkovic Grazio S, Maucec Zakotnik J. Results of the FIT-based National Colorectal Cancer Screening Program in Slovenia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):e52-e59.

Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*. 2015;64(8):1327-37.

Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, van Hees F, Penning C, Nagtegaal I, van der Meulen MP, van Vuuren AJ, Kuipers EJ, Bonfrer JMG, Biermann K, Thomeer MGJ, van Veldhuizen H, Kroep S, van Ballegooijen M, Meijer GA, de Koning HJ, Spaander MCW, Lansdorp-Vogelaar I; Dutch National Colorectal Cancer Screening Working Group. Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels. *Gastroenterology*. 2017;152(4):767-775.e2.

Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, Xu XT. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol*. 2018;9(7):148-61.

Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 1994;40(4):485-9.

van de Veerdonk W, Hoeck S, Peeters M, Van Hal G. Towards risk-stratified colorectal cancer screening. Adding risk factors to the fecal immunochemical test: evidence, evolution and expectations. *Prev Med*. 2019;126:105746.

van Turenhout ST, Oort FA, van der Hulst RW, Visscher AP, Terhaar sive Droste JS, Scholten P, Bouman AA, Meijer GA, Mulder CJ, van Rossum LG, Coupé VM. Prospective cross-sectional study on faecal immunochemical tests: sex specific cut-off values to obtain equal sensitivity for colorectal cancer? *BMC Gastroenterol*. 2014;14:217.

van Turenhout ST, van Rossum LG, Oort FA, Laheij RJ, van Rijn AF, Terhaar sive Droste JS, Fockens P, van der Hulst RW, Bouman AA, Jansen JB, Meijer GA, Dekker E, Mulder CJ. Similar fecal immunochemical test results in screening and referral colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18(38):5397-403.

Van Veldhuizen H, Heijnen ML, Lansdorp-Vogelaar I. Adjustment to the implementation of the colorectal cancer screening programme in 2014 and 2015. Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport [internet]. 2014 [citado em 2020 dez 20]. Disponível em: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/Adjustment%20to%20the%20implementation%20of%20the%20colorectal%20cancer%20screening%20programme%20in%202014%20and%202015.pdf>.

von Wagner C, Baio G, Raine R, Snowball J, Morris S, Atkin W, Obichere A, Handley G, Logan RF, Rainbow S, Smith S, Halloran S, Wardle J. Inequalities in participation in an organized national colorectal cancer screening programme: results from the first 2.6 million invitations in England. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):712-8.

Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454-5.

Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, van Ballegooijen M. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(23):1741-51.

Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.

Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1872-85.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, *et al*. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993 30;329(27):1977-81.

Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET, *et al*. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;328(13):901-6.

Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R, McKenna MT, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Andrews KS, Brawley OW, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Siegel RL, Wender RC, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):250-81.

World Health Organization. Cancer today [internet]. 2021a [acesso em: 16 jan 2021]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0). consultado em 16/1/21

World Health Organization. Cancer today [internet]. 2021b [acesso em: 2 fev 2021]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=41\\_41&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=2&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=41_41&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=2&rotate=%255B10%252C0%255D)

World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board (2019). Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. v. 1

Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, Fedato C, Saugo M, Dei Tos AP. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2015;64(5):784-90.



Zorzi M, Hassan C, Capodaglio G, Fedato C, Montaguti A, Turrin A, Rosano A, Monetti D, Stocco C, Baracco S, Russo F, Repici A, Rugge M. Long-term performance of colorectal cancerscreening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2018;67(12):2124-30.

Zorzi M, Senore C, Da Re F, Barca A, Bonelli LA, Cannizzaro R, de Pretis G, Di Furia L, Di Giulio E, Mantellini P, Naldoni C, Sassatelli R, Rex DK, Zappa M, Hassan C; Equipe Working Group. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut*. 2017;66(7):1233-40.