

RALPH BRAGA DUARTE

**Colonografia por tomografia computadorizada
versus colonoscopia para diagnóstico de câncer
colorretal: revisão sistemática e metanálise**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Duarte, Ralph Braga

Colonografia por tomografia computadorizada
versus colonoscopia para diagnóstico de câncer
colorretal : revisão sistemática e metanálise /
Ralph Braga Duarte. -- São Paulo, 2020.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Colonografia tomográfica
computadorizada 2.Colonosopia 3.Neoplasias
colorretais 4.Pólipos do colo 5.Adenoma 6.Colo
7.Programas de rastreamento

USP/FM/DBD-190/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Guimarães Horneaux de Moura, pelos ensinamentos em Endoscopia digestiva e pela grande contribuição para a minha formação acadêmica.

Agradeço ainda por todo apoio e parceria dos meus colegas da residência de endoscopia digestiva, de todos os médicos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e de todos os funcionários deste serviço, onde sempre fui muito bem acolhido.

Obrigado sobretudo a minha esposa Mariana Lima Taffe, minha parceira de vida e grande incentivadora, cujo apoio foi de fundamental importância em todas as etapas deste projeto, me dando força e me motivando sempre.

Agradeço ainda a minha mãe Lenira Huber Braga e ao meu pai Marcelo Ochoa, os quais são responsáveis por grande parte da minha formação ética e moral.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. 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 quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	12
3 MÉTODOS	14
3.1 Protocolo e Registro	15
3.2 Critérios de Elegibilidade	15
3.2.1 Estudos	15
3.2.2 Participantes	16
3.2.3 Intervenção	16
3.2.4 Desfechos	16
3.3 Fontes de Informação.....	17
3.4 Pesquisa.....	17
3.5 Seleção dos Estudos.....	18
3.6 Processo de Coleta de Dados	18
3.7 Dados Avaliados.....	19
3.8 Risco de Viés nos Estudos Incluídos.....	19
3.9 Síntese dos Resultados e Métodos de Análise Planejados.....	20
4 RESULTADOS.....	22
4.1 Seleção dos Estudos.....	23
4.2 Características dos Estudos	24
4.2.1 Participantes	25
4.2.2 Intervenção	26
4.2.3 Comparação.....	27
4.2.4 Desfechos	27
4.2.5 Desenho dos estudos.....	28
4.3 Risco de Viés dos Estudos Incluídos.....	32
4.4 Resultados dos Estudos e Síntese dos Resultados	36
4.4.1 Pacientes	36
4.4.2 Desfechos	39
5 DISCUSSÃO	47
5.1 Resumo da Evidência.....	48
5.2 Limitações	51

6	CONCLUSÕES	57
7	ANEXO	59
8	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	- <i>American College of Radiology</i>
ACS	- <i>American Cancer Society</i>
CAD	- <i>Computer aided diagnostic</i>
CCR	- Câncer colorretal
CO	- Colonoscopia óptica
CTC	- Colonografia por tomografia computadorizada
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EUA	- Estados Unidos da América
F-CTC	- CTC com preparo igual ao da colonoscopia
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FIT	- Teste imunológico fecal
FOBT	- Sangue oculto nas fezes
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
ITT	- Intenção de tratamento
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MSTF	- <i>US Multi-Society Task Force</i>
NCA	- Neoplasia colorretal avançada
PICOS	- <i>Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis</i>
QUADAS-2	- <i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
R-CTC	- CTC com preparo reduzido
RevMan	- Review Manager

- USPSTF - *U.S. Preventive Services Task Force*
- VPN - Valor predictivo negativo
- VPP - Valor predictivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático da realização de colonoscopia óptica.....	8
Figura 2 - Desenho esquemático da realização de colonografia por tomografia computadorizada.....	9
Figura 3 - Fotos do cólon em exame de colonoscopia	9
Figura 4 - Imagens do cólon em exame de colonografia por tomografia computadorizada. Corte tomográfico do cólon, à esquerda, e reconstrução 3D, à direita	9
Figura 5 - Lesão expansiva de ceco visibilizada na colonoscopia e na colonografia por tomografia computadorizada	10
Figura 6 - Pólipo de colón na colonoscopia e na colonografia por tomografia computadorizada.....	10
Figura 7 - Diagrama do fluxo de seleção dos estudos.....	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características dos estudos conforme estratégia PICOS	25
Quadro 2 - Fase três do QUADAS-2 (julgamento do risco de viés e aplicabilidade)	33
Quadro 3 - Aplicação tabular dos resultados do QUADAS-2 para os estudos incluídos.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pacientes	37
Tabela 2 - Taxa de participação.....	40
Tabela 3 - Testes positivos e seguimento	42
Tabela 4 - Taxa de detecção por participantes	43
Tabela 5 - Valor preditivo positivo	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Forest plot</i> da taxa de participação	41
Gráfico 2 - <i>Forest plot</i> da taxa de detecção de NCA por participantes	44
Gráfico 3 - <i>Forest plot</i> da taxa de detecção de NCA por convidados	45

RESUMO

Duarte RB. *Colonografia por tomografia computadorizada versus colonoscopia para diagnóstico de câncer colorretal: revisão sistemática e metanálise* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: o câncer colorretal (CCR) é uma causa significativa de morbidade e mortalidade. A colonoscopia óptica (CO) é o exame de escolha para o diagnóstico das doenças do cólon e um excelente método de rastreamento e vigilância do CCR, mas novas tecnologias como a colonografia por tomografia computadorizada (CTC) têm uma base de evidência crescente, e podem desempenhar um papel importante no rastreamento do CCR. **Objetivo:** comparar o benefício da CTC ao da CO no rastreamento do CCR. **Métodos:** foram incluídos nesta revisão sistemática todos os ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura que comparam a CTC à CO quanto ao rastreamento de CCR em pacientes assintomáticos. **Resultados:** três estudos foram incluídos na revisão sistemática e submetidos à metanálise. Na análise da taxa de participação nos dois métodos, 2333 dos 8104 (29%) pacientes convidados foram submetidos a CTC, e 1486 dos 7310 (20%) pacientes convidados foram submetidos a CO. A diferença de risco absoluto na taxa de participação nos dois métodos foi de 0,1 (IC95% 0,05-0,14) a favor do método CTC. Na análise da taxa de detecção de neoplasia colorretal avançada foram incluídos 2357 pacientes que realizaram CTC e 1524 pacientes que realizaram CO. Destes, 135 pacientes (5,7%) que realizaram CTC e 130 pacientes (8,5%) que realizaram CO tiveram o diagnóstico de neoplasia colorretal avançada. A diferença de risco absoluto na taxa de detecção de neoplasia colorretal avançada nos dois métodos foi de -0,02 (com IC95% entre -0,04 e -0,00) a favor do método CO. **Conclusão:** a CTC é uma opção para realização do rastreamento do CCR nos pacientes assintomáticos. No entanto, como a CTC se mostrou inferior na detecção da neoplasia colorretal avançada, o método não deve substituir a CO, que permanece como padrão-ouro.

Descritores: Colonografia tomográfica computadorizada; Colonoscopia; Neoplasias colorretais; Pólipos do colo; Adenoma; Colo; Programas de rastreamento.

ABSTRACT

Duarte RB. *Computed tomography colonography versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: colorectal cancer (CRC) is a significant cause of morbidity and mortality. Optical colonoscopy (OC) is the first choice of investigation for assessing the state of the colon and it is excellent for CRC screening. Newer technologies such as computed tomography colonography (CTC) may also be useful in CRC screening. **Aim:** this systematic review compares the benefits of CTC and OC for CRC screening. **Methods:** this review includes all the available randomized clinical trials comparing CTC and OC for CRC screening in asymptomatic patients. **Results:** three studies were included in the systematic review and were submitted for meta-analysis. In the analysis of participation rates, only 2,333 of 8,104 (29%) patients who were invited for screening underwent the CTC, and only 1,486 of the 7,310 (20%) patients who were invited for screening underwent OC. The absolute risk difference in participation rate in the two procedures was 0.1 (95%CI, 0.05-0.14) in favor of CTC. In the analysis of advanced colorectal neoplasia (ACN) detection rates, 2,357 patients undergoing CTC and 1,524 patients undergoing OC were included. Of these, 135 patients (5.7%) who underwent a CTC and 130 patients (8.5%) who underwent an OC were diagnosed with ACN. The absolute risk difference in ACN detection rate in the two procedure types was 0.02 (with a 95%CI between 0.04 and 0.00) in favor of OC. **Conclusions:** CTC is an option for CRC screening in asymptomatic patients. However, as CTC was inferior in detecting ACN, it should not replace OC, which remains the gold standard.

Descriptors: Colonography, Computed tomographic; Colonoscopy; Colorectal neoplasms; Colonic polyps; Adenoma; Colon; Mass screening.

1 INTRODUÇÃO

Adenomas são tumores epiteliais benignos do trato gastrointestinal com potencial progressão para adenocarcinomas. Estes tumores podem se apresentar de forma pediculada ou séssil, com diferentes graus de displasia e diferentes características histológicas tais como tubular, tubuloviloso e viloso. O risco de malignização dos adenomas está relacionado tanto ao seu tipo histológico e grau de displasia, quanto ao seu tamanho. Estudos de seguimento de pacientes com pólipos de cólon demonstraram que o risco de desenvolver adenocarcinoma em pacientes com pólipos adenomatosos maiores que 1 cm é de 4% em 5 anos, 7,4% em 10 anos e 12,4% em 20 anos^{1,2}.

O termo adenoma avançado é usado para adenomas com características que lhe conferem um risco aumentado de malignização. Embora existam algumas variações quanto a sua definição, geralmente este termo é usado para adenomas de 1 cm ou mais, com componente viloso (tubuloviloso ou viloso), ou com alto grau de displasia³.

Quando acomete o intestino grosso, a neoplasia maligna é chamada de adenocarcinoma colorretal ou câncer colorretal (CCR).

Já o termo neoplasia colorretal avançada (NCA) se refere ao conjunto que envolve os adenomas avançados e os cânceres colorretais.

O câncer colorretal é uma causa significativa de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos da América (EUA). Apesar de sua taxa de incidência estar declinando nos últimos 20 anos, em relação a todas as neoplasias, o CCR é o terceiro em incidência e causa de morte tanto em homens como em mulheres. A incidência anual de CCR nos EUA conforme dados de 2007-2011 é de 43,7 casos a cada 100.000 pessoas, com aproximadamente 95% dos diagnósticos ocorrendo em adultos com mais de 45 anos. A sobrevida dos pacientes com câncer colorretal depende muito do estágio em que se encontra no momento do diagnóstico. Pacientes com doença localizada no momento do diagnóstico têm uma sobrevida de 90% em 5 anos. Entretanto, a taxa de sobrevida em 5 anos cai para 70% quando no diagnóstico há acometimento de linfonodos regionais, e para 12% quando há metástase a distância. A média de idade no diagnóstico é de 68 anos, e aproximadamente metade dos casos são diagnosticados entre 68-84 anos³.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) publicados em 2019, a estimativa de incidência de CCR para o ano de 2020 é de 19,64 casos/100.000 homens, e de 19,03 casos/100.000 mulheres. Tanto em homens quanto em mulheres o CCR é o segundo câncer mais comum, correspondendo a 9,1 e 9,2% de todos os tipos de cânceres, exceto pele não melanoma⁴.

O câncer colorretal normalmente se desenvolve num longo período, com o câncer iniciando-se como uma lesão pré-cancerosa^{5,6}. Estima-se que aproximadamente 95% dos casos de CCR originam-se de adenomas pré-existentes^{7,8}.

Como o CCR surge de lesões precursoras e a sobrevida dos pacientes com esta neoplasia depende muito do estágio em que ela se encontra no momento do diagnóstico, o seu rastreamento envolve tanto a prevenção primária (encontrar lesões pré-cancerosas que podem mais tarde tornarem-se malignas) como a prevenção secundária (detecção de cânceres precoces que podem ser tratados de forma mais eficaz)³.

Ensaio clínico randomizado (ECRs) bem conduzidos demonstraram que o rastreamento para CCR pode reduzir a incidência da doença e a sua mortalidade específica. A diminuição da incidência e da mortalidade de CCR nas últimas duas décadas nos EUA é associada a um aumento nas taxas de rastreio, de menos de 25 por cento nos anos 80 para cerca de 52 por cento em 2002 e cerca de 65 por cento em 2012⁹.

A última atualização da *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF)³, de 2016, recomenda que a idade para se iniciar o rastreio em adultos com risco médio de CCR é de 50 anos.

Mais recentemente, em Maio de 2018, a sociedade americana de câncer publicou a atualização de suas diretrizes¹⁰, mantendo a orientação de início de rastreio em pacientes acima de 50 anos, designando esta recomendação como recomendação forte, com base na força das evidências existentes, de que os benefícios superam os riscos. Contudo, esta atualização traz ainda uma recomendação para iniciar a triagem aos 45 anos, a qual ela designa como qualificada, com base nas evidências que mostram que há um benefício claro em se fazer triagem em pacientes entre 45-49 anos, mas menos certeza sobre o equilíbrio entre benefícios e malefícios.

O momento ideal para interromper a triagem em adultos com risco médio é incerto, de modo que a triagem de 76 a 85 anos deve ser individualizada com base nas condições comórbidas do paciente e nos resultados anteriores da triagem³.

Os métodos de rastreamento podem ser classificados em duas categorias: testes que detectam o CCR com baixa sensibilidade para detecção de pólipos [sangue oculto nas fezes (FOBT), teste imunológico fecal (FIT) e ácido desoxirribonucleico (DNA) fecal] e testes que detectam pólipos e cânceres fornecendo imagens destas lesões [retossigmoidoscopia flexível, colonoscopia óptica (CO) e colonografia por tomografia computadorizada (CTC)]^{11,12}.

Outra opção no rastreio e vigilância de pacientes com risco de neoplasia colônica é a cápsula de cólon. Um estudo comparativo com a colonoscopia demonstrou que a cápsula foi excretada dentro de 10 horas em 74% dos pacientes, sendo que nos outros 16% atingiu a região retossigmoide. Enquanto a cápsula demonstrou pólipos em 70% dos casos, a colonoscopia demonstrou em 80%¹³. Embora o contexto em que se insere tenha um grande potencial no futuro, estudos adicionais ainda são necessários para melhor definir a acurácia da cápsula de cólon, bem como a melhor forma de preparo e as melhores indicações para o método¹⁴.

Atualmente, a maioria das organizações norte-americanas, incluindo a USPSTF, concorda que as opções recomendadas na triagem de CCR incluem: colonoscopia a cada 10 anos, FOBT de alta sensibilidade ou FIT anual, e retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos com teste de sangue

nas fezes (FOBT ou FIT). Existem, no entanto, várias áreas importantes de desacordo sobre essas opções, conforme percebe-se pela variação nas recomendações de triagem em sociedades profissionais nos EUA e internacionalmente. A maior diferença de recomendações está entre a recomendação da USPSTF e as recomendações conjuntas da *American Cancer Society* (ACS), *US Multi-Society Task Force* (MSTF) e *American College of Radiology* (ACR) 2008. Embora as recomendações da USPSTF declarem que qualquer número de opções (listadas acima) fosse adequado para a triagem de CCR, as recomendações da ACS-MSTF-ACR apoiam tecnologias mais recentes (isto é, testes de DNA nas fezes e CTC) e dão preferência a “exames estruturais”, incluindo colonoscopia e CTC como um meio de prevenir o CCR³.

Para a escolha do teste de rastreio em um sistema de saúde, é importante que se leve em consideração tanto a acurácia do exame como a taxa de participação da população. Se um teste tem baixa sensibilidade, ou é aplicado em populações com menor risco (antes dos 50 anos, por exemplo), a taxa de detecção de lesões precursoras será menor, e haverá uma tendência a queda na taxa de participação da população em exames de rastreamento.

Tanto CO e a CTC são os exames que permitem uma avaliação mais precisa de todo o cólon. A CO é amplamente aceita como o exame padrão para detecção do CCR, e tem a vantagem de remoção de adenomas ou de realização de biópsias durante o procedimento. Além disso, todos os outros procedimentos de rastreamento irão precisar da CO para confirmação

diagnóstica no caso de um resultado positivo. Dentre as desvantagens do exame de colonoscopia estão a baixa aceitação do exame por parte dos pacientes (taxa de participação), o fato de que o exame não é isento de riscos, e a possibilidade de o exame ser incompleto¹¹.

A CTC é um exame de imagem minimamente invasivo, que tem como grande vantagem o fato de, na maioria das vezes, não ser necessária a sedação do paciente, e é recomendado por vários grupos internacionais como técnica aceitável de rastreamento. Sua taxa de detecção para adenomas maiores que 10 mm é de 87,9%¹⁵. A principal crítica ao método é a de que este apresenta baixa sensibilidade tanto na detecção de lesões planas, que podem conter displasia de alto grau, como na detecção de pólipos pequenos^{15,16}.

Para a realização tanto da colonoscopia como da CTC, os pacientes necessitam fazer previamente um preparo do cólon a base de laxativos, a fim de esvaziamento completo do cólon. Uma suposta vantagem do exame de CTC seria a utilização de doses menores de laxativos no preparo de cólon, porém, em 2007, Pickhardt *et al.*¹⁷ demonstraram que a redução ou eliminação do componente laxativo poderia diminuir a sensibilidade e a especificidade na detecção de pólipos, e em 2013, Ghanouni *et al.*¹⁸ avaliaram a opinião dos pacientes quanto a conforto no preparo (com doses menores de laxativos) *versus* sensibilidade e especificidade no exame, constatando que a maioria dos pacientes preferia um preparo mais sensível, apesar da maior carga de laxativos. Por isso, hoje em dia a quantidade de laxativos usada nos dois exames é semelhante.

O exame de colonoscopia é realizado geralmente com sedação. É introduzido o colonoscópio através do canal anal até o ceco e através da válvula ileocecal para avaliação do íleo terminal, a mucosa é avaliada após insuflação dos cólons por meio da imagem projetada da ponta do aparelho para a televisão.

E o exame de colonografia é realizado com o paciente em uma máquina de tomografia, geralmente sem sedação, com inserção de uma sonda fina através do canal anal para insuflação dos cólons, e as imagens são obtidas em 2D por cortes de tomografia, e podem ser reconstruídas em 3D, e avaliadas posteriormente pelo radiologista. Falar que pode ser ruim também o exame acordado.

Nas Figuras 1 e 2 os dois exames são ilustrados de forma esquemática.



Figura 1 - Desenho esquemático da realização de colonoscopia óptica*

* Fonte: www.opas.org.br.



Figura 2 - Desenho esquemático da realização de colonografia por tomografia computadorizada[†]

Na Figura 3 observam-se duas imagens do interior do cólon através da colonoscopia, e a Figura 4 mostra uma imagem do cólon através de tomografia, à esquerda, e pela reconstrução 3D, à direita.



Figura 3 - Fotos do cólon em exame de colonoscopia[‡]

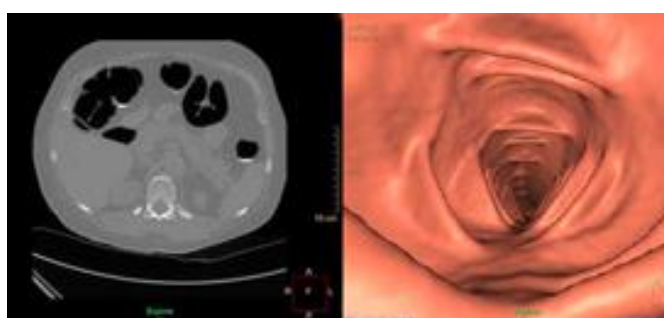


Figura 4 - Imagens do cólon em exame de colonografia por tomografia computadorizada. Corte tomográfico do cólon, à esquerda, e reconstrução 3D, à direita[§]

[†] Fonte: www.ecomax-cdi.com.br.

[‡] Fonte: www.gastrointestinalatlas.com.

[§] Fonte: www.saudebemestar.pt.

Na Figura 5, a imagem da esquerda evidencia uma lesão expansiva na região do ceco pela colonoscopia, a imagem do meio mostra a mesma lesão por meio colonografia por tomografia computadorizada, e a direita a imagem da mesma lesão pela reconstrução em 3D da colonografia por tomografia computadorizada.



Figura 5 - Lesão expansiva de ceco visibilizada na colonoscopia e na colonografia por tomografia computadorizada**

E a Figura 6 mostra um mesmo pólipo, visibilizado na colonoscopia e na colonografia por tomografia computadorizada.

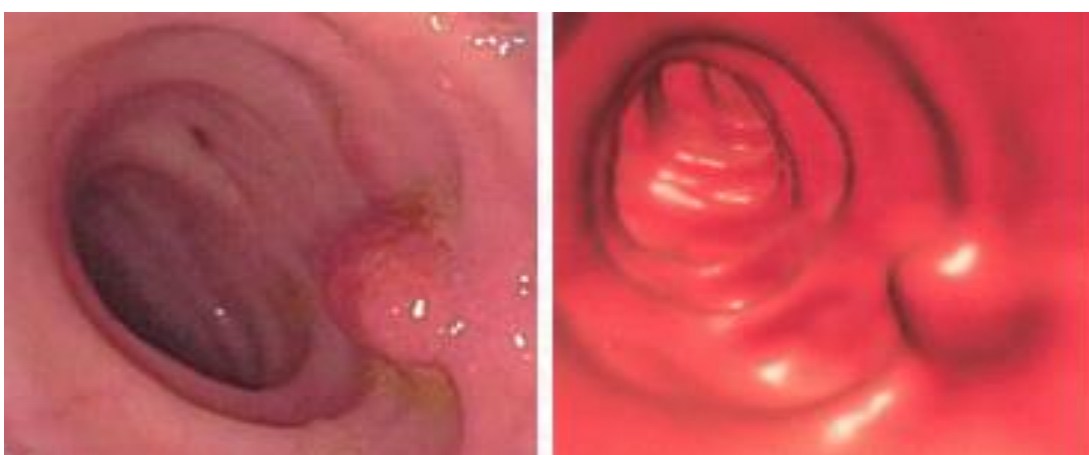


Figura 6 - Pólipo de colón na colonoscopia e na colonografia por tomografia computadorizada††

** Fonte: radiographics.rsna.org/cgi/reprint/24/6/1535.

†† Fonte: radiographics.rsna.org/cgi/reprint/24/6/1535.

Desde o seu lançamento em 1994, a implementação da CTC vem sofrendo avanços guiados por melhorias no *software* de análise¹⁹. Em 2007, foi publicado o primeiro consenso detalhando a melhor forma de realizar e interpretar o exame²⁰.

Em 2013, as recomendações médicas da *Food and Drug Administration* (FDA) concordaram que os benefícios da utilização de CTC para rastreamento de CCR superam os riscos (por exemplo, identificação de achados extracolônicos e exposição à radiação)²¹.

Por tudo que foi explicado até aqui, e em busca da melhor evidência possível, foi estabelecido o objetivo desse trabalho.

2 OBJETIVO

Esta revisão sistemática visa comparar o benefício da colonografia por tomografia computadorizada ao da colonoscopia óptica no rastreamento do câncer colorretal dos ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura.

3 MÉTODOS

Esta revisão sistemática segue as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA)²².

3.1 Protocolo e Registro

Um protocolo, especificando os critérios de elegibilidade e os métodos de análises para os estudos inclusos nesta revisão sistemática e metanálise, foi estabelecido e documentado previamente ao início desta revisão. Pode ser acessado pelo site <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> e seu número de registro é CRD42016046838.

3.2 Critérios de Elegibilidade

3.2.1 Estudos

Foram selecionados ECRs que comparassem o benefício dos métodos CTC e CO no rastreamento (*screening*) de CCR em pacientes com indicação de rastreamento (idade acima de 50 anos), assintomáticos, sem outros fatores de risco para CCR além da idade, sem histórico prévio ou familiar de CCR, não submetidos a exames anteriores de rastreio e sem contraindicação para a realização dos métodos de investigação. Somente artigos completos foram incluídos. Não houve restrições de idioma ou data de publicação.

3.2.2 Participantes

Houve restrição quanto a estudos que envolvessem apenas pacientes assintomáticos, sem fatores de risco para CCR. Não houve restrição quanto a sexo. Quanto a idade houve a restrição de que as populações estudadas são aquelas na faixa etária com indicação de rastreamento para câncer colorretal, ou seja, acima de 50 anos.

3.2.3 Intervenção

A intervenção estudada foi a CTC para rastreamento de câncer colorretal, realizada para a identificação de neoplasia colorretal avançada. Foram incluídos os estudos randomizados que compararam o método ao padrão-ouro que é a colonoscopia óptica. Para a comparação entre os dois métodos, foi realizada análise anatomopatológica das biópsias ou polipectomias dos achados considerados positivos nos dois exames.

3.2.4 Desfechos

Na análise foi considerada a taxa de detecção de NCA como desfecho primário e a taxa de participação no programa de rastreamento como desfecho secundário.

3.3 Fontes de Informação

Para a seleção dos artigos foram realizadas pesquisas em base de dados virtuais. Não houve restrição de idioma. As bases de dados utilizadas nas pesquisas foram o Medline/PubMed (*all years*), Scopus (1988-*present*), *Cochrane Central Register of Randomised Controlled Trials/CENTRAL* (*all years*), LILACS (*all years*) e o Cinahl (*all years*). A data da última pesquisa em todas as bases de dados foi 2/11/2016.

3.4 Pesquisa

As estratégias de buscas utilizadas variaram conforme a base de dados e estão especificadas abaixo:

- Medline/PubMed: (*“Colonography, Computed Tomographic”, “Colonography computed tomographic”, “Computed Tomographic Colonography”, “colonoscopy, virtual”, “virtual colonoscopy”, “CT Colonography”, “Colonography, CT”*) AND *“random*”*;
- LILACS, EMBASE, Cochrane/CENTRAL, Scopus e Cinahl: *Colonography* AND *random**.

3.5 Seleção dos Estudos

Os artigos foram selecionados inicialmente pela avaliação dos títulos e resumos, sendo pertinentes os textos completos. Esse processo foi realizado por dois revisores independentes e as diferenças eram resolvidas pela discussão e consenso com a participação de todos os autores.

Com a estratégia de busca tomada, foram identificados artigos que tratavam de colonografia, no contexto de estudos randomizados, mas que não necessariamente abrangessem os outros critérios de inclusão especificados para esta revisão sistemática. A partir deste grupo de estudos encontrados com os descritores acima, tomou-se então a estratégia de excluir aqueles que não trouxessem relação com o método de colonoscopia óptica e/ou que não fossem com pacientes assintomáticos.

3.6 Processo de Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir dos números absolutos fornecidos diretamente, ou ainda inferidos pelas informações relatadas ao longo do texto. Estes foram colocados em Tabelas 2x2 quando possível, e separados para serem analisados por paciente, de acordo com os dados passíveis de serem extraídos de cada artigo.

3.7 Dados Avaliados

Foram extraídos dos estudos envolvidos dados qualitativos como as características de seus pacientes, seus objetivos e suas metodologias, bem como dados quantitativos relacionados aos seus resultados. Os critérios considerados para a positividade dos métodos na metanálise foram os mesmos estabelecidos pelos autores, desde que adequados.

3.8 Risco de Viés nos Estudos Incluídos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na metanálise foi realizada utilizando-se a versão revisada do *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)*²³ como ferramenta. Seguindo os critérios do QUADAS-2, foram avaliados os riscos de vieses e a aplicabilidade na seleção dos pacientes, nos métodos em que eram realizadas e interpretadas as colonografias e as colonoscopias, e na forma em que as lesões eram classificadas pela anatomia patológica, bem como na forma como se dava seguimento de acordo com estas classificações. Foi também avaliado o risco de vieses do fluxo e do intervalo de tempo em que os exames eram realizados.

Para serem evitados vieses quanto à seleção dos pacientes, foram incluídos somente os estudos randomizados, em que os grupos de pacientes nos dois métodos fossem da mesma faixa etária e assintomáticos. Dentre os critérios de exclusão, estiveram pacientes com sintomas sugestivos de câncer colorretal ou que apresentassem fatores de alto risco para CCR além da faixa etária (por exemplo, história familiar de CCR), bem como aqueles

que tivessem alguma comorbidade que pudesse interferir na realização dos testes ou na interpretação destes. Já o risco de aplicabilidade foi considerado baixo quando dados referentes aos dois métodos (teste índice e padrão de referência) eram fidedignos ao desfecho procurado, e considerado alto quando estes dados, seja pelas suas condições ou pela forma como foram conduzidos, não correspondiam à questão da pesquisa.

Para avaliar o risco de vieses do fluxo e do tempo, considerou-se adequado que os estudos randomizados comparassem os mesmos pacientes nos dois métodos, num período pré-estipulado.

3.9 Síntese dos Resultados e Métodos de Análise Planejados

Nas Tabelas 2x2 dos dados coletados foram discriminadas a taxas de pacientes que se submeteram ao estudo nos devidos grupos para os quais tinham sido convidados (taxa de participação), a taxa de pacientes cujo resultado do exame foi positivo em cada um dos métodos (considerando o critério de positividade de acordo com cada estudo), e a porcentagem destes pacientes em que se confirmou o teste positivo pela análise anatomopatológica, representada pelo valor preditivo positivo (VPP), que neste estudo representa a probabilidade de um indivíduo com teste positivo ser realmente portador de NCA. Com base nos dados destas tabelas se obteve ainda a taxa de NCA dentre todos os pacientes que se submeteram aos métodos de rastreamento (taxa de detecção por participante) e dentre todos os pacientes convidados para o programa de rastreamento (taxa de detecção por convidado). Quanto à extração dos dados para a metanálise,

foram selecionados taxa de detecção de NCA e taxa de participação no programa de rastreamento.

A análise estatística foi realizada com o *software* RevMan versão 5.3. Os dados foram coletados através de variáveis dicotômicas. Para a análise destes dados foi utilizado o método estatístico de Mantel-Haenszel, e foi calculada a diferença de risco absoluto, através do número de eventos e número da amostra de cada grupo. Estes cálculos foram demonstrados em Forest Plots.

Foi considerada apenas a análise por intenção de tratamento (ITT) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) e o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

A heterogeneidade foi calculada usando o teste de qui-quadrado e quantificada pelo método I^2 de Higgins²⁴. Foi utilizado modelo de efeito fixo quanto a heterogeneidade não fosse importante, e quando encontrados valores acima de 50% de heterogeneidade, foi feita análise de sensibilidade e a heterogeneidade foi incorporada utilizando-se modelo de efeito randômico.

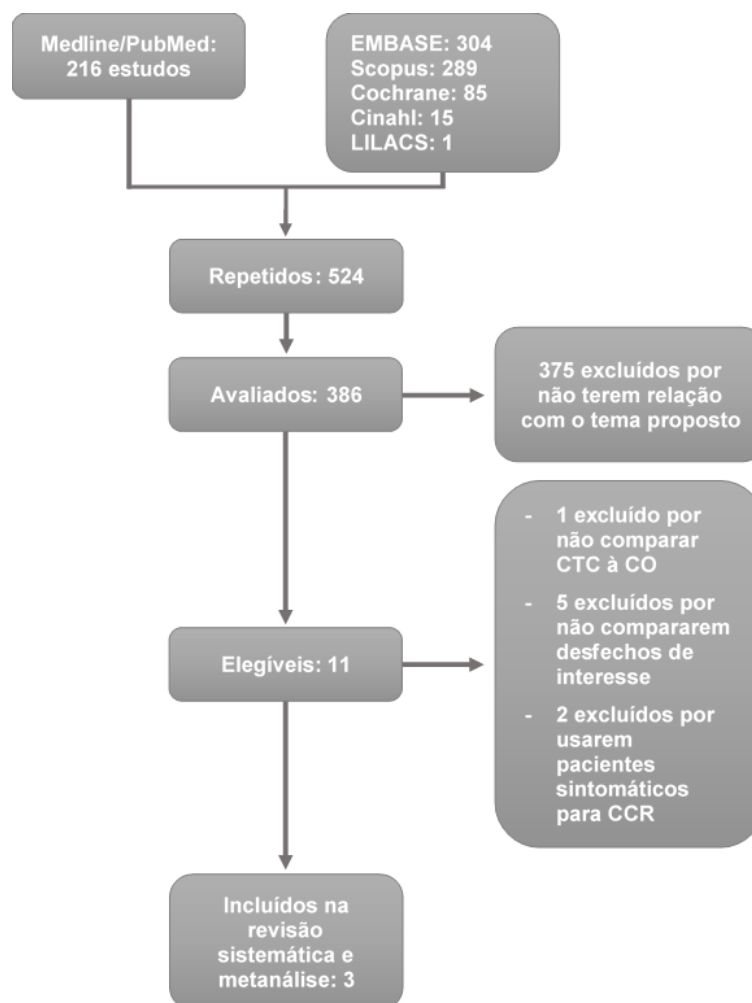
Todo processo foi feito por dois autores independentes e revisto por todos. As diferenças eram resolvidas com discussão e consenso entre os autores.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

Na busca realizada na base de dados Medline/PubMed, LILACS, Cochrane/CENTRAL, Scopus e CINAHL foram identificados 910 artigos. Destes, 524 foram excluídos por serem artigos repetidos resgatados nas diferentes bases de dados, restando o total de 386 artigos. Após a avaliação do título e do resumo de cada um destes, 375 foram excluídos por não terem relação com o tema estabelecido para esta revisão. Dos 11 remanescentes, um deles foi excluído por não ter relação com o método de colonoscopia²⁵. Cinco deles traziam o tema comparação entre colonografia por tomografia computadorizada e colonoscopia e eram randômicos, mas avaliavam desfechos que não os estudados nesta revisão sistemática, tais como a expectativa dos pacientes quanto a realização dos exames, sua percepção após a realização dos métodos, e o impacto psicossocial causado pela realização destes, sendo excluídos²⁶⁻³⁰. Outros dois estudos randômicos^{19,31}, cujos desfechos se assemelham aos desta revisão sistemática, foram excluídos pois envolvem pacientes sintomáticos.

Três estudos foram incluídos na revisão sistemática e metanálise³²⁻³⁴, e seus dados foram coletados e analisados conforme metodologia descrita anteriormente. O Diagrama do fluxo desta seleção está detalhado na Figura 7.



CCR: câncer colorretal; CTC: colonografia por tomografia computadorizada; CO: colonoscopia óptica.

Figura 7 - Diagrama do fluxo de seleção dos estudos

4.2 Características dos Estudos

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada conforme a estratégia *Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design* (PICOS), distribuídos em quadro específico (Quadro 1), e explicados separadamente no decorrer do texto. Os dados extraídos destes estudos que eram comuns foram incluídos na revisão sistemática e, quando possível, metanalisados.

Quadro 1 - Características dos estudos conforme estratégia PICOS

Estudo	Participantes	Intervenções	Comparações	Desfechos	Desenho do estudo
Sali <i>et al.</i> ³²	assintomáticos 54-65 anos	1) R-CTC 2) F-CTC 3) FIT	Colonoscopia	- Taxa de participação nos diferentes métodos - Taxa de detecção de pólipos/CCR	ECR
Stoop <i>et al.</i> ³³	assintomáticos 50-75 anos	Colonografia por TC	Colonoscopia	- Taxa de participação nos diferentes métodos - Taxa de detecção de pólipos/CCR	ECR
Scott <i>et al.</i> ³⁴	assintomáticos 50-70 anos	Colonografia por TC	Colonoscopia	- Taxa de participação nos diferentes métodos - Taxa de detecção de pólipos/CCR	ECR

CCR: câncer colorretal; R-CTC: colonografia por tomografia computadorizada com preparo reduzido; F-CTC: colonografia por tomografia computadorizada com preparo convencional; TC: tomografia computadorizada; ECR: ensaio clínico randomizado.

4.2.1 Participantes**4.2.1.1 Critérios de inclusão**

Os três estudos envolveram grupos de pacientes semelhantes, ou seja, pacientes assintomáticos com indicação de rastreamento para câncer colorretal em função de suas faixas etárias. No estudo de Sali *et al.*³¹ foram incluídos pacientes entre 54 e 65 anos que já deveriam ser convidados para rastreio regional com FIT conforme programa de rastreamento local de Florença (Itália). No estudo de Stoop *et al.*³³ foram incluídos pacientes entre 50 e 75 anos identificados por meio de banco de dados eletrônicos das regiões de Amsterdam e Rotterdam (Holanda). E no estudo de Scott *et al.*³³ foram incluídos pacientes entre 50 e 55 anos e 65 e 70 anos identificados por um registro eleitoral de Perth (Austrália).

4.2.1.2 Critérios de exclusão

A fundamentação para a definição dos critérios de exclusão por cada um dos estudos foi a mesma, pautada no intuito de excluir quaisquer pacientes que tivessem sintomas de CCR ou outros fatores clínicos que pudessem aumentar o risco de câncer colorretal, como por exemplo história prévia ou história familiar de CCR, pois para estes pacientes a investigação de CCR deve ser individualizada. E, além disso, foram excluídos pacientes que já tinham realizado algum exame de rastreio recente ou que tivessem alguma contraindicação para a realização de qualquer um dos exames de intervenção a serem testados.

4.2.2 Intervenção

No estudo de Sali *et al.*³² os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão eram randomizados para um dos quatro métodos de rastreamento de CCR: 1) CTC com preparo reduzido (R-CTC); 2) CTC com preparo igual ao da colonoscopia (F-CTC); 3) FIT bianual por três *rounds*; e 4) CO. Estes pacientes eram convidados a participar do estudo no devido grupo para o qual tinham sido randomizados.

No estudo de Stoop *et al.*³³, os pacientes eram randomizados e convidados a participar do estudo em um dos dois grupos (CTC ou CO).

E no estudo de Scott *et al.*³⁴ haviam três grupos para os quais os pacientes eram randomizados: 1) Grupo em que os pacientes seriam convidados a participar do estudo realizando o método de CTC; 2) Grupo em que os pacientes seriam convidados a participar do estudo realizando o

método de CO; e 3) Grupo em que os pacientes seriam convidados a participar do estudo e poderiam escolher qual dos dois métodos realizariam.

Atendendo aos objetivos deste estudo, para a análise dos resultados foram utilizados os dados randômicos dos braços de interesse de cada estudo (CTC e CO).

4.2.3 Comparação

Em todos os estudos o teste padrão era a colonoscopia óptica.

4.2.4 Desfechos

Os objetivos no estudo de Sali *et al.*³² eram: 1) Comparar taxa de participação nos grupos de testes índice com o teste padrão (definição: número dos que fizeram o teste dentre os convidados, excluindo os que não responderam ao convite e os critérios de exclusão); e 2) Comparar taxa de detecção de neoplasia avançada entre os métodos (por pacientes convidados e por pacientes participantes).

No estudo de Stoop *et al.*³³ os objetivos eram: 1) Comparar taxa de participação nos dois grupos e 2) Comparar taxa de detecção de neoplasia avançada entre os métodos (por pacientes convidados e por pacientes participantes).

E no estudo de Scott *et al.*³⁴ os objetivos eram: 1) Comparar taxa de participação nos dois grupos (CTC e CO); 2) Comparar taxa de detecção de neoplasia avançada entre os métodos (somente em pacientes participantes);

3) Comparar a aceitabilidade nos dois métodos (por meio de questionário específico); e 4) Avaliar se no grupo três a opção de escolha entre os dois métodos aumentava a taxa de participação no rastreamento.

4.2.5 Desenho dos estudos

Todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados, sendo esta randomização semelhante nos três estudos, de modo que os grupos de pacientes em cada um dos testes de rastreamento fossem semelhantes quanto a idades, sexo e fatores socioeconômicos. Como já foi citado em “participantes” (item 4.2.1), os estudos de Sali *et al.*³² e de Scott *et al.*³⁴ foram realizados em um único centro, e o de Stoop *et al.*³³ em dois centros.

4.2.5.1 Realização do teste índice (CTC) e seguimento

A metodologia da colonografia por tomografia computadorizada foi analisada quanto ao preparo do cólon para o exame, quanto à realização do exame, e quanto a avaliação dos resultados. No estudo de Sali *et al.*³² havia dois grupos de CTC: o que utilizou preparo reduzido (R-CTC), a base de Macrogol, e o que usou preparo convencional (F-CTC), a base de Polietilenoglicol, como nos outros estudos. A realização dos exames foi semelhante nos três estudos. E quanto a avaliação dos resultados, houve diferença na definição do conceito de “teste positivo” em cada um dos estudos, e também no seguimento dos pacientes conforme os resultados dos seus exames (*follow-up*).

No estudo de Sali *et al.*³² foram considerados pacientes com “teste positivo” na CTC aqueles em que fossem identificadas massas colônicas ou pelo menos um pólipó maior que 6 mm, e todos estes foram encaminhados para realização de CO em no máximo 1 mês. Neste estudo somente achados extracolônicos relevantes foram informados aos pacientes, e o *follow-up* de achados extracolônicos não foi incluído no estudo.

No estudo de Stoop *et al.*³³ a definição de “teste positivo” foi o achado de uma ou mais lesões \geq a 10 mm, e todos os pacientes com “teste positivo” foram encaminhados para realização de colonoscopia em até 3 semanas. Para pacientes com menos de três lesões entre 6 mm e 9 mm recomendou-se nova CTC em 3 anos. Para pacientes com três ou mais lesões de 6 mm a 9 mm recomendou-se seguimento com CTC em 1 e 5 anos. Pólipos menores que 6 mm foram ignorados pelo baixo risco de malignidade. Pacientes com achados extracolônicos foram encaminhados para seguimento específico e este não foi incluído no estudo.

Já no estudo de Scott *et al.*³⁴ a definição de “teste positivo” foi pelo menos um pólipó maior ou igual a 6 mm, ou dois ou mais pólipos de qualquer tamanho e os pacientes com estes achados foram encaminhados para CO, a ser realizada no mesmo dia. Pacientes com pólipó único menor ou igual a 5 mm foram orientados sobre o resultado do exame e que este era considerado indeterminado. Foram informados ainda sobre a possibilidade de se tratar de um “falso positivo” e sobre a não necessidade de realização de colonoscopia, mas foi oferecido para quem desejasse a realização de colonoscopia, a ser realizada no mesmo dia do exame.

4.2.5.2 Realização do teste padrão (CO)

Nos três estudos o teste padrão (colonoscopia óptica) foi realizado de forma semelhante, com preparos de cólon a base de Polietilenoglicol, realizados por colonoscopistas experientes, sob sedação. Foi realizada remoção das lesões encontradas (ou biópsia, quando não passíveis de remoção endoscópica) e o material foi enviado para análise histopatológica. No estudo de Stoop *et al.*³³ todas as lesões foram classificadas quanto a morfologia, localização e aspecto macroscópico, e estas características foram utilizadas para análise dos dados também por grupos. No estudo de Sali *et al.*³² foram analisados dados somente quanto à localização das lesões. E no estudo de Scott *et al.*³⁴ não houve análise por grupos específicos de achados endoscópicos.

4.2.5.3 Análise histopatológica

Nos três estudos todas lesões foram avaliadas por patologistas experientes e classificadas conforme os critérios de Vienna³⁵ em: 1) pólipos hiperplásicos, 2) pólipos serrilhados, 3) adenomas tubulares, 4) adenomas tubulovilosos, 5) adenomas vilosos, ou 6) adenocarcinomas.

No estudo de Sali *et al.*³² “adenoma avançado” foi definido como maior do que 9mm e/ou com componente viloso maior que 20% e/ou com alto grau de displasia, e “neoplasia colorretal avançada” foi definida como câncer ou adenoma avançado.

No estudo de Stoop *et al.*³³ a displasia foi classificada em baixo ou alto grau, “adenoma avançado” foi definido como maior ou igual a 10 mm e/ou componente viloso maior que 25% e/ou displasia de alto grau, e “neoplasia colorretal avançada” foi definida como câncer ou “adenoma avançado”.

E no de Scott *et al.*³⁴ “neoplasia colorretal avançada” foi definida como adenoma maior ou igual a 10 mm, adenoma viloso, displasia de alto grau ou adenocarcinoma.

4.2.5.4 Avaliação de complicações

No estudo de Stoop *et al.*³³ as complicações relacionadas a CTC e a CO foram descritas e foi realizada a análise comparativa destes dados. No estudo de Sali *et al.*³² as complicações ocorridas em cada método foram descritas no texto, mas não comparadas. E no estudo de Scott *et al.*³⁴ não consta avaliação de dados de complicações relacionadas aos exames.

Sendo assim, os três estudos submetidos à revisão sistemática forneciam todos os dados necessários para comparar a taxa de participação dos pacientes nos grupos CTC e CO, bem como a taxa de detecção de neoplasia colorretal avançada e, portanto, estes desfechos foram passíveis de metanálise. Quanto a análise de acurácia diagnóstica da CTC para o diagnóstico de neoplasia colorretal avançada, não foi possível o cálculo de sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo (VPN), pois nos três estudos não foram todos os pacientes submetidos aos dois métodos, pois conforme os critérios de seguimento de cada estudo, apenas os pacientes

que tiveram o teste índice (CTC) positivo foram encaminhados para a realização do teste padrão (CO), podendo assim ser calculado apenas o valor preditivo positivo.

4.3 Risco de Viés dos Estudos Incluídos

Na fase “julgamento do risco de viés e aplicabilidade” do QUADAS-2 (Quadro 2), em que são respondidas as perguntas quanto aos desenhos dos estudos, os três estudos incluídos foram avaliados quanto aos domínios “seleção dos pacientes”, “teste índice”, “padrão de referência” e “fluxo e tempo”, e o risco de vieses foi classificado em baixo ou alto para cada um dos domínios de cada um dos artigos.

Quadro 2 - Fase três do QUADAS-2 (julgamento do risco de viés e aplicabilidade)

<i>Quality assessment of all included studies using the QUADAS-2</i>		Sali et al. ³²	Stoop et al. ³³	Scott et al. ³⁴
FASE 3 - julgamento do risco de viés e aplicabilidade				
Domínio 1 - Seleção dos pacientes				
A. RISCO DE VIÉS				
Os Pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?		SIM	SIM	SIM
O desenho caso controle foi evitado?		SIM	SIM	SIM
O estudo evitou exclusões inapropriadas?		SIM	SIM	SIM
RESULTADO - Pode a seleção dos pacientes ter introduzido viés?		BAIXO	BAIXO	BAIXO
B. PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS À APLICABILIDADE				
Existe preocupação que os pacientes incluídos não correspondam à questão de pesquisa?		BAIXA	BAIXA	BAIXA
Domínio 2 - Teste índice				
A. RISCO DE VIÉS				
Os resultados do teste índice foram interpretados sem os resultados do teste padrão de referência?		SIM	SIM	SIM
Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?		SIM	SIM	SIM
RESULTADO - Pode a condução ou interpretação do teste índice ter introduzido vieses?		ALTO ¹	ALTO ¹	ALTO ¹
B. PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS À APLICABILIDADE				
Existe preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa?		ALTA ¹	ALTA ¹	ALTA ¹

continua

conclusão

Quality assessment of all included studies using the QUADAS-2		Sali et al. ³²	Stoop et al. ³³	Scott et al. ³⁴
Domínio 3 - Padrão de referência				
A. RISCO DE VIÉS				
O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	SIM	SIM	SIM	SIM
Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste índice?	NÃO ²	NÃO ²	NÃO ²	NÃO ²
RESULTADO - Pode o padrão de referência, sua condução ou interpretação ter introduzido vieses?	ALTO ²	ALTO ²	ALTO ²	ALTO ²
B. PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS À APLICABILIDADE				
Existe uma preocupação que a condição alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão da pesquisa?	BAIXA	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Domínio 4 - Fluxo e tempo				
A. RISCO DE VIÉS				
Existiu um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do teste índice e o padrão de referência	SIM ³	SIM ³	SIM ³	SIM ³
Todos os pacientes receberam o padrão de referência?	NÃO ⁴	NÃO ⁴	NÃO ⁴	NÃO ⁴
Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	SIM	SIM	SIM	SIM
Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	NÃO ⁵	NÃO ⁵	NÃO ⁵	NÃO ⁵
RESULTADO - Pode o fluxo de pacientes ter introduzido viés?	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO

- 1- A diferente interpretação do teste índice fez com que nem todos fossem conduzidos da mesma forma (nem sempre sendo realizado o teste referência).
- 2- Os pacientes que foram submetidos ao teste de referência já sabidamente tinham seus testes índices positivos.
- 3- Intervalo menor que 3 meses.
- 4- Somente os pacientes que tiveram o teste índice positivo receberam o padrão de referência.
- 5- Somente os que tiveram o teste índice positivo.

Posteriormente à fase três que definiu o julgamento quanto ao risco de viés dos estudos, foi gerada a “aplicação tabular dos resultados do QUADAS-2 para os estudos incluídos” (Quadro 3). Este Quadro demonstra, por meio de cores e desenhos, o risco de viés e a preocupação com a aplicabilidade em cada um dos domínios avaliados nos estudos. A cor vermelha corresponde a um alto risco de viés e uma baixa aplicabilidade, e a cor verde corresponde a um baixo risco de viés e uma alta aplicabilidade.

Quadro 3 - Aplicação tabular dos resultados do QUADAS-2 para os estudos incluídos

Estudo	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Sali <i>et al.</i> ³²	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😊
Stoop <i>et al.</i> ³³	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😊
Scott <i>et al.</i> ³⁴	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😊

Nos três estudos existe um baixo risco de a seleção dos pacientes ter introduzido viés, porém existe um alto risco de a condução ou interpretação do teste índice e do padrão de referência ter introduzido vieses, assim como existe um alto risco de o fluxo de pacientes ter introduzido vieses.

Quanto ao julgamento da aplicabilidade, existe uma baixa preocupação que os pacientes incluídos e que a condição alvo definida como padrão de referência não correspondam à questão da pesquisa, porém existe uma alta preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação sejam diferentes da questão da pesquisa.

4.4 Resultados dos Estudos e Síntese dos Resultados

4.4.1 Pacientes

Para a análise por pacientes, foram extraídos somente os dados referentes aos grupos de “teste índice” (CTC) e de teste padrão (CO). Os três estudos fornecem a quantidade de pacientes Convidados (C) para estes dois métodos, a quantidade de pacientes Elegíveis (E) para o estudo conforme os critérios de inclusão e exclusão, e ainda o número de pacientes que realizou cada um dos métodos, denominados Participantes (P). Estes dados estão todos descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Pacientes

Estudo	Idade (anos)		N															
	Faixa	Média	Convitados (C)					Elegíveis (E)					Participantes (P)					
			R-CTC	F-CTC	CO	CTC + CO	R-CTC	F-CTC	CO	CTC + CO	R-CTC	F-CTC	CO	CTC + CO	R-CTC	F-CTC	CO	CTC+CO ^b
Sali <i>et al.</i> ³²	54-65	59	2617	2625	1106	6348	2395	2430	1036	5861	674	612	153	1439				
Stoop <i>et al.</i> ³³	50-75	CO=60,8 CTC=60,9	2920	5924	5924	8844	2920	5924	5924	8844	982		1276	2258				
Scott <i>et al.</i> ³⁴	50-70	NA	480	469	1400	1400	359	350	1064	359	89	95	184					
						CTC=480 CO=469 escolha=451				CTC=359 CO=350 escolha=355								
			16592^a										3881					

^a Número total de pacientes convidados a realizar CTC ou CO. ^b Número total de pacientes que realizou CTC ou CO em cada estudo.

CTC: colonografia por tomografia computadorizada; R-CTC: colonografia por tomografia computadorizada com preparo reduzido; F-CTC: colonografia por tomografia computadorizada com preparo convencional; CO: colonoscopia óptica.

4.4.1.1 Total de pacientes envolvidos

No estudo de Sali *et al.*³² foram convidados 6348 pacientes, no de Stoop *et al.*³³ 8844 e no de Scott *et al.*³⁴ 1400, totalizando 16592 pacientes.

4.4.1.2 Pacientes elegíveis

O número de pacientes elegíveis no estudo de Sali *et al.*³² foi de 4825 no grupo CTC (2395 no R-CTC e 2430 no F-CTC) e 1036 no grupo CO, totalizando 5861 pacientes.

No estudo de Stoop *et al.*³³ foram considerados elegíveis todos os convidados, pois no e-mail enviado aos pacientes, eles já eram orientados a recusar a participação no estudo caso não preenchessem os critérios de inclusão ou tivessem critérios de exclusão, sendo orientados a procurar seu médico para acompanhamento específico. Por isso, nota-se na Tabela 1 que o número de pacientes elegíveis deste estudo é o mesmo descrito na coluna de pacientes convidados, e foi de 2920 no grupo CTC e de 5924 no grupo CO, totalizando 8444 pacientes.

Já no estudo de Scott *et al.*³⁴ o total de pacientes elegíveis foi de 1064, sendo 359 no grupo CTC, 350 no grupo CO e 355 no grupo de pacientes que poderiam escolher qual dos métodos realizariam (grupo “escolha”).

4.4.1.3 Pacientes participantes

No estudo de Sali *et al.*³² o número de participantes no grupo CTC foi de 1286 (674 no grupo R-CTC e 612 no grupo F-CTC) e no grupo CO foi de 153, sendo, portanto, o número total de participantes nos dois métodos igual a 1439.

No estudo de Stoop *et al.*³³ este número total foi de 2258 (982 no grupo CTC e 1276 no grupo CO).

E no estudo de Scott *et al.*³⁴ o total de participantes foi de 184 pacientes, sendo que dos 89 pacientes que realizaram CTC, 65 eram do “grupo CTC” e 24 eram do “grupo escolha” e preferiram este método. Dos 95 pacientes que realizaram CO, 57 eram do “grupo CO” e 38 eram do “grupo escolha” e preferiram este método.

Sendo assim, o número total de participantes envolvidos foi de 3881 pacientes.

4.4.2 Desfechos

4.4.2.1 Taxa de participação

Para o cálculo da taxa de participação foram considerados os pacientes dentre os elegíveis que aceitaram participar no grupo para o qual foram convidados (CTC ou CO). Como o estudo de Scott *et al.*³⁴, tinha um terceiro grupo que podia escolher o método de rastreio (“grupo escolha”), o número de pacientes neste terceiro grupo não pode ser usado para o desfecho “taxa de participação, porque eles escolheram o método ao qual seriam submetidos. Portanto, não foram considerados os pacientes do “grupo escolha”, sendo o cálculo da taxa de participação igual ao dos outros

estudos, resultante da divisão do número de pacientes participantes pelo número de pacientes elegíveis.

No estudo de Sali *et al.*³², a taxa de participação no grupo com preparo reduzido (R-CTC) foi significativamente maior do que no grupo com preparo convencional (F-CTC) ($p = 0,047$). Entretanto, quando este estudo avaliou o desfecho “taxa de participação”, foi considerado para o cálculo o número de pacientes resultante do agrupamento R-CTC + F-CTC. A Tabela 2 apresenta os dados extraídos de cada estudo para o cálculo da taxa de participação em cada um dos grupos dos estudos, com as frações onde o numerador é o número de pacientes Participantes (P) e o denominador é o número de pacientes Elegíveis (E).

Tabela 2 - Taxa de participação

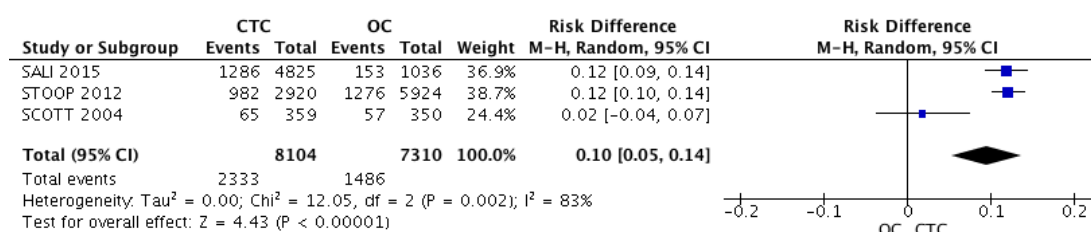
Estudo	CTC	CO
	P/E (%)	P/E (%)
Sali <i>et al.</i> ³²	1286/4825 (26,6)	153/1036 (14,7)
Stoop <i>et al.</i> ³³	982/2920 (33,6)	1276/5924 (21,5)
Scott <i>et al.</i> ³⁴	65/359 (18,1)	57/350 (16,2)

CO: colonoscopia óptica; CTC: colonografia por tomografia computadorizada; E: número de pacientes elegíveis; P: número de pacientes que aceitaram participar.

A metanálise da taxa de participação foi calculada e demonstrada em *forest plot*, utilizando-se o *software* Revman versão 5.3, sendo os dados da Tabela 2 incluídos como variáveis dicotômicas. Para a análise destes dados foi utilizado o método estatístico de Mantel-Haenszel, foi considerado o intervalo de confiança de 95%, e foi considerada a diferença de risco absoluto. A heterogeneidade dos estudos foi analisada pelo método proposto por Higgins *et al.*²⁴, denominado I^2 , com efeito randômico. Foram analisados os

três estudos com um total de 8104 pacientes convidados para realização de CTC e 7310 pacientes convidados para realização de CO. Destes, 2333 pacientes participaram do estudo realizando CTC e 1486 realizando CO. A Diferença de risco absoluto foi de 0,1 (com IC95% entre 0,05 e 0,14) a favor do método CTC, com heterogeneidade de 83% (Gráfico 1).

Gráfico 1 - *Forest plot* da taxa de participação



CTC: colonografia por tomografia computadorizada; OC: colonoscopia óptica.

4.4.2.2 Testes positivos e seguimento

No estudo de Sali *et al.*³², dos 1286 pacientes que realizaram CTC, 129 (10%) tiveram resultado positivo e foram encaminhados para realização de colonoscopia óptica. Destes, 126 realizaram a colonoscopia.

No estudo de Stoop *et al.*³³, dos 982 pacientes que realizaram CTC, 84 (9%) tiveram resultado positivo e foram encaminhados para realização de colonoscopia. Destes, 82 realizaram o exame.

No estudo de Scott *et al.*³⁴, 65 pacientes realizaram CTC pois foram diretamente convidados para este grupo, e 24 pacientes realizaram CTC pois eram do “grupo escolha” e optaram por este método. No total 89

pacientes realizaram CTC, e destes, 26 (29,2%) tiveram resultado positivo, foram encaminhados para realização de colonoscopia e realizaram o exame.

A Tabela 3 mostra a definição de “teste positivo”, o número de pacientes que teve teste positivo e o número de pacientes que foram submetidos aos dois procedimentos. Na última coluna consta o número total de pacientes que realizaram os dois métodos em cada estudo, e também o resultado da soma destes, totalizando 234 pacientes que realizaram os dois métodos.

Tabela 3 - Testes positivos e seguimento

Estudo	Definição	CTC N (%)	CTC e CO (N)
Sali <i>et al.</i> ³²	Todos com massas de cólon ou pelo menos 1 pólipos maior que 6 mm	129 (10%)	126
Stoop <i>et al.</i> ³³	1 ou mais lesões \geq a 10 mm	84 (9%)	82
Scott <i>et al.</i> ³⁴	Pelo menos um pólipos \geq a 6 mm ou 2 ou mais pólipos de qualquer tamanho	26 (29,2%)	26
			234

CO: colonoscopia óptica; CTC: colonografia por tomografia computadorizada; E: número de pacientes elegíveis; P: número de pacientes que aceitaram participar.

4.4.2.3 Taxa de detecção

Para o cálculo da taxa de detecção foram considerados os pacientes que tiveram um resultado final de NCA, dentre todos os que realizaram os exames e dentre todos os que foram convidados para o programa de rastreio.

Como não houve diferença estatística entre as taxas de detecção nos grupos R-CTC e F-CTC do estudo de Sali *et al.*³², quando este estudo avaliou o desfecho “taxa de detecção”, foi considerado para o cálculo o número de pacientes resultante do agrupamento R-CTC + F-CTC.

Como o estudo de Scott *et al.*³⁴ tinha um terceiro grupo que podia escolher o método de rastreio (“grupo escolha”), o número de pacientes deste grupo não pôde ser usado na análise do desfecho “taxa de participação”. Entretanto, para a análise do desfecho “taxa de detecção”, o número de pacientes que aceitou ser submetido a CTC (65) foi adicionado ao número de pacientes do terceiro grupo que foi submetido ao exame de CTC conforme sua escolha (24), totalizando 89 pacientes. Da mesma forma, o número de pacientes que aceitou ser submetido a CO (57) foi adicionado ao número de pacientes do terceiro grupo que foi submetido ao exame de CO conforme sua escolha (38), totalizando 95 pacientes

Na análise da taxa de detecção, os três estudos foram analisados considerando a taxa de detecção por participantes. A Tabela 4 apresenta os dados extraídos de cada estudo para o cálculo da taxa de detecção por participantes em cada um dos grupos dos estudos, dividindo-se o número de pacientes com NCA pelo número de pacientes que realizou o exame.

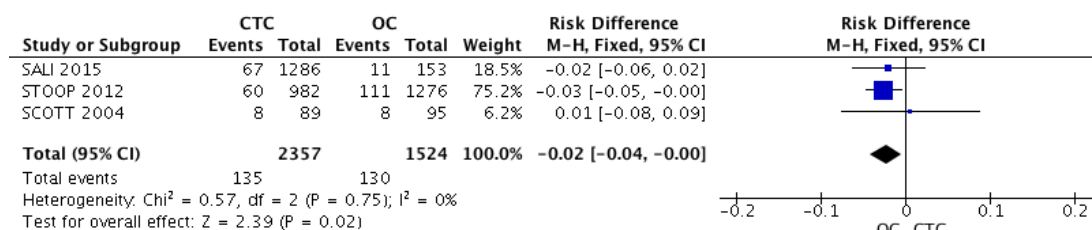
Tabela 4 - Taxa de detecção por participantes

Estudo	CTC	CO
Sali <i>et al.</i> ³²	67/1286 (5,2%)	11/153 (7,1%)
Stoop <i>et al.</i> ³³	60/982 (6,1%)	111/1276 (8,6%)
Scott <i>et al.</i> ³⁴	8/89 (8,9%)	8/95 (8,4%)

Nas frações, o numerador é o número de pacientes com NCA e o denominador é o número de pacientes que realizou o exame. A porcentagem entre parênteses, após as frações, é referente a Taxa de detecção de NCA por participantes. NCA: neoplasia colorretal avançada; CTC: colonografia por tomografia computadorizada; CO: colonoscopia óptica.

A metanálise do desfecho “taxa de detecção” foi calculada e demonstrada em *forest plot*, utilizando o *software* Revman versão 5.3, sendo os dados da Tabela 4 incluídos como variáveis dicotômicas. Para a análise destes dados foi utilizado o método estatístico de Mantel-Haenszel, foi considerado o intervalo de confiança de 95%, e foi considerada a diferença de risco absoluto. A heterogeneidade dos estudos foi analisada pelo método proposto por Higgins *et al.*²⁴, denominado I^2 , com efeito fixo. Foram analisados os três estudos com um total de 2357 pacientes que realizaram CTC e 1524 pacientes que realizaram CO. Destes, 135 pacientes que realizaram CTC e 130 pacientes que realizaram CO tiveram o diagnóstico de NCA. A diferença de risco absoluto foi de -0,02 (com IC95% entre -0,04 e -0,00) a favor do método CO, com heterogeneidade de 0%, havendo diferença estatisticamente significativa entre os métodos (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Forest plot da taxa de detecção de NCA por participantes

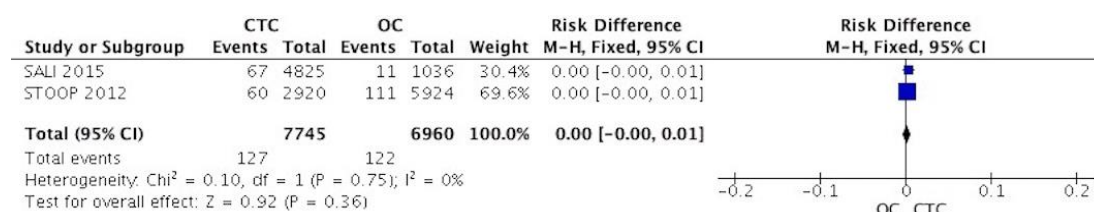


CTC: colonografia por tomografia computadorizada; OC: colonoscopia óptica.

No estudo de Scott *et al.*³⁴, referente a análise da taxa de detecção por convidados, não é possível a coleta de dados porque não está especificada a taxa de detecção entre o grupo convidado para CTC e o “grupo escolha”. Desta forma, na metanálise deste desfecho, foram avaliados apenas os dois primeiros estudos. O total de 7745 pacientes foi

convidado para CTC e de 6960 pacientes foi convidado para CO. Destes, 127 dos que foram convidados para CTC e 122 dos que foram convidados para CO tiveram o diagnóstico de NCA. A diferença de risco absoluto foi de 0,00 (com IC95% entre -0,00 e 0,01). Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os métodos (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Forest plot da taxa de detecção de NCA por convidados



CTC: colonografia por tomografia computadorizada; CO: colonoscopia óptica.

4.4.2.4 Valor preditivo positivo

Para o cálculo do VPP do método CTC na detecção de Neoplasia Colorretal Avançada foram considerados apenas os pacientes que realizaram os dois testes, portanto os 126 do estudo Sali *et al.*³², os 82 do estudo de Stoop *et al.*³³ e os 26 do estudo de Scott *et al.*³⁴, e o resultado (VPP) é a porcentagem destes pacientes em que se confirmou o teste positivo pela análise histopatológica demonstrando NCA. Estes dados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Valor preditivo positivo

Estudo	Participantes de CTC (testes positivos) que realizaram CO (N)	NCA (N)	VPP (%)
Sali <i>et al.</i> ³²	126	67	53,2
Stoop <i>et al.</i> ³³	82	60	73,1
Scott <i>et al.</i> ³⁴	26	8	30,7

NCA: neoplasia colorretal avançada; CTC: colonografia por tomografia computadorizada; CO: colonoscopia óptica; VPP: valor preditivo positivo.

5 DISCUSSÃO

5.1 Resumo da Evidência

Tendo em vista a alta prevalência e mortalidade CCR, é importante que se aperfeiçoem cada vez mais os programas de rastreamento desta doença, para assim diminuir sua incidência. É consenso que qualquer método de rastreamento é melhor do que não se fazer rastreamento para o câncer colorretal. Apesar disso, ainda há muita divergência entre as principais sociedades responsáveis pela elaboração de diretrizes quanto a recomendação de um ou outro teste, e muito tem se estudado a fim de se estabelecer qual o melhor, ou seja, aquele que seja superior em diminuir morbidade e mortalidade relacionados ao CCR, e que apresente ainda outros princípios fundamentais relacionados ao método de rastreamento para que ele seja implementado em políticas de saúde, como a sua aceitação, segurança e a custo-efetividade. Para isso, muitos estudos têm sido realizados a fim de comparar os métodos existentes.

Recentemente as recomendações do grupo *American Cancer Society - US Multi-Society Task Force - American College of Radiology* apoiaram tecnologias mais recentes (por exemplo, testes de DNA nas fezes e CTC) e deram preferência a “exames estruturais”, incluindo colonoscopia e CTC como um meio de prevenir o câncer colorretal³.

Outras revisões sistemáticas já foram publicadas comparando a CTC à Colonoscopia.

Em 2011, Pickhardt *et al.*¹⁶ compararam a sensibilidade da CTC a da CO para a detecção de câncer colorretal; as sensibilidades foram 96,1% contra 94,7%, respectivamente, indicando que a CTC é mais sensível e sugerindo ser mais apropriada para o rastreamento inicial do câncer colorretal. Entretanto, o desenho deste estudo não foi feito para avaliar a acurácia do método como teste de rastreamento em pacientes assintomáticos.

O último estudo que compara a taxa de detecção de pólipos e câncer colorretal em pacientes assintomáticos foi publicado em 2011 por de Hann *et al.*¹⁵. Este estudo envolveu cinco estudos, incluindo 4086 pacientes, mas nesta revisão não foi incluído o estudo de Scott *et al.*³⁴, que era o único randomizado até aquele momento. Depois disso em 2012 foi publicado o estudo de Stoop *et al.*³³ e em 2015 o de Sali *et al.*³², incluídos nesta revisão.

Em Junho de 2016 foi publicada a última atualização das recomendações da *US Preventive Services Task Force* no JAMA³, e nesta revisão já é incluído o estudo de Stoop *et al.*³³, mas não o de Scott *et al.*³⁴, de 2004, e nem o de Sali *et al.*³², de 2015, pois para esta revisão foram pesquisados apenas ensaios clínicos relevantes publicados de janeiro de 2008 a dezembro de 2014.

Portanto, esta revisão sistemática é a primeira a incluir o estudo de Sali *et al.*³², e a primeira a avaliar somente ensaios clínicos randomizados, comparando o benefício do método CTC ao da CO.

A data da última busca para inclusão de artigos nesta revisão foi 2/11/2016, mas depois desta data não foi publicado nenhum estudo que atendesse aos critérios de elegibilidade.

Um estudo recente de coorte de McComiskey *et al.*³⁶, que acompanhou pacientes após exame de CTC normal, por um período de 7 anos, constatando uma taxa de incidência de 0,49 casos por 1000 pessoas por ano, conclui que quando a CTC é normal, a estratégia de seguir o rastreamento com exames de CTC pode ser aplicada com intervalos de 5 anos. Este estudo, porém, considerou grupos heterogêneos quanto a indicação de CTC, sendo apenas 54 pacientes assintomáticos em programa de rastreamento para CCR. No seguimento destes 54 não houve nenhum caso de CCR, porém este número é muito pequeno para um estudo de coorte, e o próprio desenho deste estudo não permite avaliar a acurácia do método.

Outro estudo recente, publicado por Bai *et al.*³⁷ em 2020, trata-se de uma metanálise comparando a acurácia da CTC a da CO para a detecção de CCR. A conclusão deste estudo foi que a acurácia da CTC foi maior do que a da CO, porém o próprio estudo em sua conclusão pontua que os dados devem ser avaliados com cautela devido a grande heterogeneidade dos estudos incluídos. Além disso, os dados desta metanálise não podem ser comparados aos deste trabalho, pois incluíram pacientes com alto risco para CCR. Eles encontraram uma sensibilidade de 0,87 para pólipos maiores que 6mm e de 0,91 para pólipos de 10 mm ou mais. Estes dados chegaram a ser comparados aos do estudo de Hann *et al.*¹⁵, onde a sensibilidade estimada foi de 75,9% para pólipos maiores que 6 mm e de

83,3% para pólipos maiores ou iguais a 10 mm, notando-se que os resultados encontrados foram maiores. Esta superioridade, porém, deve-se ao fato de os pacientes do estudo serem de alto risco para CCR.

Portanto, é muito importante que haja mais estudos como estes incluídos nesta revisão, com metodologias bem desenhadas e comparáveis, para que com isso se tenha um melhor nível de evidência para implementação deste método como alternativa no programa de rastreamento de CCR.

5.2 Limitações

Apesar de os desfechos destes estudos serem todos comparados nesta revisão sistemática, inclusive com dois deles sendo metanalisados, é importante que se ressalte que algumas diferenças nas metodologias desses estudos prejudicam a perfeita comparação entre os métodos CTC e CO.

A principal diferença é quanto aos critérios para a definição de teste positivo. Como no estudo de Scott *et al.*³⁴ o critério para “teste positivo” foi bem mais sensível, considerando como positivo a simples presença de 1 pólipos de 6mm ou a de 2 pólipos de qualquer tamanho, houve uma taxa de testes positivos muito maior neste estudo, e muitos pacientes foram encaminhados para realização de Colonoscopia, porém não tiveram o diagnóstico de NCA, e por isso na análise do VPP da CTC em detectar NCA, houve um valor muito menor neste estudo. Como o estudo de Stoop *et al.*³³ foi mais criterioso (menos sensível), encaminhando para a colonoscopia apenas pacientes com uma ou mais lesões maior ou igual a 10 mm, havia

maior probabilidade de neste estudo se encontrar um número maior de “testes verdadeiro positivos”, justificando assim o maior VPP encontrado.

Para que houvesse melhor comparação entre os grupos o ideal seria que os critérios fossem os mesmos em todos os estudos. Se nos estudos incluídos nesta revisão sistemática fossem encaminhados para a CO o mesmo perfil de pacientes, considerando critérios semelhantes para teste positivo na CTC, o valor encontrado de VPP não seria tão diferente.

Quanto a definição de NCA não houve diferença entre os estudos, utilizando-se o mesmo conceito. Se assim como para este conceito, fossem criados critérios para se definir o que é um “teste positivo” na CTC, muitos dos resultados desta revisão poderiam ser melhor analisados.

Quando cada estudo valoriza diferentemente os achados encontrados no exame de CTC, torna-se difícil validar este método ou mesmo torná-lo comparável ao padrão-ouro CO. Por exemplo, enquanto estudos defendem que a CTC pode não detectar pólipos pequenos e por isso é inferior a CO, outros já afirmam que a detecção destes pólipos pequenos nem é relevante para a diminuição de morbidade e mortalidade de CCR. A verdade é que os dois estão certos, pois os pólipos que sabidamente têm um maior risco de malignização, como já foi falado neste trabalho, são os adenomas avançados. Por isso, talvez a CTC sirva sim como mais um método de rastreio, podendo ser usado em pacientes assintomáticos que prefiram este método, mas ainda há uma necessidade de estudos melhor desenhados e com critérios e metodologias comparáveis.

Outra limitação referente a metodologia é que nos três estudos não foram todos os pacientes submetidos aos dois métodos. Conforme os critérios de seguimento de cada estudo, apenas os pacientes que tiveram o teste índice (CTC) positivo foram encaminhados para a realização do teste padrão (CO), sendo possível apenas a extração dos valores de “teste verdadeiro positivo” e “teste falso positivo”, e por isso somente foi calculado o VPP do método CTC. Para que houvesse uma avaliação completa da CTC como método diagnóstico em relação ao padrão-ouro CO, seriam necessários estudos que submetessem os pacientes aos dois métodos independentemente dos resultados da CTC, pois assim seria possível extrair os valores de “teste falso negativo” e “teste verdadeiro negativo”, e poderiam ser calculados o VPN, a sensibilidade, a especificidade, estabelecendo assim a acurácia do método.

Além de tudo o que foi discutido acima quanto a melhorias possíveis relacionadas à metodologia, são importantes ainda discussões sobre outras questões que interferem na decisão sobre qual método utilizar, como por exemplo a comparação de riscos e de custos.

Quanto aos dados de complicações relatados nos estudos, como não foram especificadas, este desfecho também não pode ser melhor detalhado, mas a sua discussão é importante, pois quando se fala em escolher um ou outro método de rastreamento, é importante que se avalie não só os benefícios dos métodos propostos, mas também os seus riscos. A complicação mais temida é a perfuração de cólon, e muitos estudos defendem que a CTC apresenta um menor risco para esta complicação. Entretanto, Pickhardt *et*

*al.*³⁸ mostraram que a taxa de perfuração em exames de CTC foi de 0,04% e em exames diagnósticos de CO foi de 0,03 a 1%, sendo maior neste método apenas em exames com fins terapêuticos. Portanto, em exames diagnósticos de rastreamento, o risco de perfuração é semelhante entre os métodos.

Outra questão importante a ser estudada é a diferença de custos entre os métodos para o sistema de saúde. O estudo de Sweet *et al.*³⁹ mostra que a CTC a cada 5 anos é mais cara que o FOBT a cada 2 anos, mas o encaminhamento dos pacientes com resultado de FOBT positivo para realização de CTC antes de encaminhá-los para a CO reduziu o número de COs, havendo um aumento no número de CTCs, mas o estudo concluiu que o aumento da demanda em serviços de radiologia seria vantajoso pois haveria uma diminuição da demanda em serviços de endoscopia. Este resultado mostra que, em situações hipotéticas em que a disponibilidade dos dois exames seja a mesma, pode haver uma economia realizando CTC em pacientes com resultado de FOBT positivo antes de encaminhá-lo para CO. Entretanto, sabe-se que a depender do país, o custo pode ser o mesmo ou até maior e, portanto, deve-se levar em consideração a disponibilidade do exame no local onde se está fazendo o rastreamento. Como a CTC é um exame muito mais novo, no Brasil por exemplo ainda é bem menos disponível do que o exame de CO.

É presumível que, com o tempo, haverá uma maior disponibilidade do exame de CTC e que isso inclusive acarretará na diminuição do seu custo, e então talvez haja estudos comparando também os custos entre os dois

programas de rastreio, mas até o momento a maioria dos estudos com esta finalidade são estudos hipotéticos.

Além disso, é difícil comparar os dois métodos pois estão em diferentes fases de evolução. O exame de CTC é cerca de 20 anos mais novo, e poucos são os estudos bem desenhados que o comparam à CO. Porém, é importante que se ressalte que com o avanço da tecnologia, cada vez mais a acurácia do método vem evoluindo. Assim como as técnicas de melhoramento de imagem vêm aumentando a acurácia dos exames de CO, cada vez mais a CTC tem se desenvolvido. É esperado que cada vez mais a ferramenta de “computer aided diagnostic” (CAD) ajude em exames diagnósticos, e esta evolução será proporcional ao número de exames realizados e a quantidade de exames e imagens de CTC adicionados em bancos de dados. Por isso, é importante que se considere também a CTC como um método alternativo no rastreio de CCR, e que se continue investindo tanto na evolução do método quanto em estudos bem desenhados comparando os dois métodos, para o bem dos pacientes, para melhor tomada de condutas pelos médicos, e para melhor gestão dos sistemas de saúde.

Por tudo que foi discutido, é importante então que, afinal, quando for se escolher um ou outro exame, se leve em consideração todas estas diferenças entre os métodos, e se adeque o exame ao paciente conforme for melhor para ele. Um artigo de Laghi *et al.*⁴⁰ traz uma atualização do papel da CTC. A sua conclusão é que, de acordo com o que há de evidências até o momento, há uma concordância entre os endoscopistas de que as principais

indicações de CTC são: 1) quando o exame de CO é incompleto, seja por dificuldade técnica ou devido a neoplasia obstrutiva, e há a necessidade de estudo do restante do cólon, 2) quando o paciente é muito idoso e não tem condições de realizar uma CO, e 3) quando o paciente se recusa a realizar CO mas aceita fazer CTC. Para os casos de rastreio e de investigação em pacientes sintomáticos ainda há muito debate e, portanto, a CTC está indicada apenas se a CO for inviável ou se houver recusada pelo paciente.

Quanto a consideração da vontade do paciente para a realização de um ou outro exame, é importante ressaltar que esta pode divergir muito. Em estudo recente Kaushal *et al.*⁴¹ entrevistaram pacientes com resultados de FOBT positivo quanto a sua preferência no seguimento de investigação, e encontraram uma maior taxa de pacientes que preferem realizar CTC a CO (96,7 vs. 91,8%; OR 2,64; com IC95% 1,22-5,73). Diversos estudos anteriores, assim como este, defendem que os pacientes preferem a CTC por ser menos invasivo, porém é importante que se ressalte que o preparo é o mesmo para os dois exames, e ambos são realizados com insuflação dos cólons. Logo, se por um lado a não sedação pode parecer vantajosa por tornar o exame com menor risco, por outro pode-se considerar que o desconforto sentido pelo paciente é maior. No estudo de Scott *et al.*³⁴, por exemplo, em que havia um grupo que poderia escolher entre o rastreio com CTC ou CO, a maioria que escolheu realizar CO justificou que preferia dormir durante o procedimento.

6 CONCLUSÕES

Por ter apresentado maior taxa de participação, a CTC é uma opção para realização do rastreamento do CCR nos pacientes assintomáticos, servindo como mais um método de triagem. No entanto, como a CTC se mostrou inferior na detecção da neoplasia colorretal avançada, o método não deve substituir a CO, que permanece como padrão-ouro.

Conclui-se que o paciente deve ser informado sobre a superioridade da colonoscopia quanto a taxa de detecção de neoplasia colorretal avançada. Entretanto, como a colonografia por tomografia computadorizada também é validada para rastreio de câncer colorretal, a decisão sobre qual exame fazer deve ser realizada em conjunto com o paciente, devendo ser considerados os riscos e os benefícios de cada método e, principalmente, a vontade do paciente.

7 ANEXO

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/11/2016, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 432/16 intitulado: "COLONOGRÁFIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA VERSUS COLONOSCOPIA PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE." apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

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: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Ralph Braga Duarte

CEP-FMUSP, 09 de Novembro de 2016.

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

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. 1987;93(5):1009-13.
2. Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG, Weaver A, Ilstrup D, Carlson H, Rademacher D. Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(3):448-54.
3. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2576-94.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):638-58.

6. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, Matsui S, Friedland S. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008;299(9):1027-35.
7. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA*. 2003;289(10):1288-96.
8. Chen CD, Yen MF, Wang WM, Wong JM, Chen TH. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer*. 2003;88(12):1866-73.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: colorectal cancer screening test use – United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(44):881-8.
10. 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.

11. Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Correale L, Hassan C, Bert A, Montemezzi S, Segnan N. Reasons for participation and non-participation in colorectal cancer screening: a randomized trial of colonoscopy and CT colonography. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1777-83.
12. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):210-17.
13. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, Lachter J, Koslowsky B, Adler SN. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy.* 2006;38(10):963-70.
14. Sakai P, Ishioka S, Maluf F. Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica - intestino delgado, cólon e reto. v. IV, 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015:323-333.
15. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011;21(8):1747-63.

16. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiol.* 2011;259(2):393-405.
17. Pickhardt PJ. Colonic preparation for computed tomographic colonography: understanding the relative advantages and disadvantages of a noncathartic approach. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(6):659-61.
18. Ghanouni A, Halligan S, Taylor SA, Boone D, Plumb A, Wardle J, von Wagner C. Evaluating patients' preferences for type of bowel preparation prior to screening CT colonography: convenience and comfort versus sensitivity and specificity. *Clin Radiol.* 2013;68(11):1140-5.
19. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Halligan S; SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1194-1202.
20. Neri E, Halligan S, Hellström M, Lefere P, Mang T, Regge D, Stoker J, Taylor S, Laghi A; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol.* 2013;23(3):720-9.

21. McNamara D. FDA Panel: most favour CTC colorectal cancer screen [internet]. 2013 [acesso 2014 dez 18. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/810740>].
22. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647.
23. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
24. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
25. Forbes GM, Edwards JT, Foster NM, Wood CJ, Mendelson RM. Randomized single blind trial of two low-volume bowel preparations for screening computed tomographic colonography. *Abdom Imaging*. 2005;30(1):48-52.
26. Ghanouni A, Halligan S, Plumb A, Boone D, Wardle J, von Wagner C. Non- or full-laxative CT colonography vs. endoscopic tests for colorectal cancer screening: a randomised survey comparing public perceptions and intentions to undergo testing. *Eur Radiol*. 2014;24(7):1477-86.

27. van Dam L, de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Fockens P, Thomeer M, Kuipers EJ, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, Stoker J, Dekker E, Steyerberg EW. Time requirements and health effects of participation in colorectal cancer screening with colonoscopy or computed tomography colonography in a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2013;45(3):182-8.
28. de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, van Leerdam ME, Essink-Bot ML, Fockens P, Kuipers EJ, Stoker J, Dekker E. Reasons for participation and non-participation in colorectal cancer screening: a randomized trial of colonoscopy and CT colonography. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1777-83.
29. de Wijkerslooth TR¹, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Essink-Bot ML, van Leerdam ME, Fockens P, Kuipers EJ, Stoker J, Dekker E. Burden of colonoscopy compared to non-cathartic CT-colonography in a colorectal cancer screening programme: randomized controlled trial. *Gut*. 2012;61(11):1552-9.
30. von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, Morton D, Atkin W, Wardle J; SIGGAR Investigators. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology*. 2012;263(3):723-31.

31. Halligan S, Dadswell E, Wooldrage K, Wardle J, von Wagner C, Lilford R, Yao GL, Zhu S, Atkin W. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients: two multicentre randomised trials with economic evaluation (the SIGGAR trials). *Health Technol Assess.* 2015;19(54):1-134.
32. Sali L, Mascacchi M, Falchini M, Ventura L, Carozzi F, Castiglione G, Delsanto S, Mallardi B, Mantellini P, Milani S, Zappa M, Grazzini G; SAVE study investigators. Reduced and full-preparation CT colonography, faecal immunochemical test, and colonoscopy for population screening of colorectal cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(2).
33. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, van de Vijver MJ, Biermann K, Thomeer M, van Leerdam ME, Fockens P, Stoker J, Kuipers EJ, Dekker E. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):55-64.
34. Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1145-51.

35. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.
36. McComiskey DA, Barrett B, Flemming J, McKay K, Sala E. Colorectal Cancer Outcomes in a Large Negative Computed Tomography Colonography Screening Cohort. *Can Assoc Radiol J*. 2019 Nov;70(4):452-56.
37. Bai W, Yu D, Zhu B, Yu X, Duan R, Li Y, Yu W, Hua W, Kou C. Diagnostic accuracy of computed tomography colonography in patients at high risk for colorectal câncer: a meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2020 11 Apr.
38. Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology*. 2006;239(2):313-6.
39. Sweet A, Lee D, Gairy K, Phiri D, Reason T, Lock K. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: costs, healthcare resources and health outcomes. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(1):51-64.

40. Laghi A. CT Colonography: an update on current and future indications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(7):785-94.
41. Kaushal A, Stoffel ST, Kerrison R, von Wagner C. Preferences for different diagnostic modalities to follow up abnormal colorectal cancer screening results: a hypothetical vignette study. *BMJ Open.* 2020;10(7):e035264.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo publicado


 PubMed

[Create RSS](#)
[Create alert](#)
[Advanced](#)
[Help](#)

[Format Abstract](#)
[Send to](#)

See 1 citation found by title matching your search:
[Theor Clin Risk Manag](#), 2018 Feb 21;14:349-360. doi: 10.2147/TCRM.S152147. eCollection 2018.

Computed tomography colonography versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.

Duarte RB¹, Bernardo WM¹, Sakai CM¹, Silva GL¹, Guedes HG¹, Kuga R¹, Ide E¹, Ishida RK¹, Sakai P¹, de Moura EG¹.

Author information
 1 Gastrointestinal Endoscopy Unit of Hospital das Clínicas de São Paulo University Medical School, São Paulo, SP, Brazil.

Abstract
 Colorectal cancer (CRC) is a significant cause of morbidity and mortality. Optical colonoscopy (OC) is the first choice of investigation for assessing the state of the colon and it is excellent for CRC screening. Newer technologies such as computed tomography colonography (CTC) may also be useful in CRC screening. This systematic review compares the benefits of CTC and OC for CRC screening. This review includes all the available randomized clinical trials comparing CTC and OC for CRC screening in asymptomatic patients. Three studies were included in the systematic review and were submitted for meta-analysis. In the analysis of participation rates, only 2,333 of 8,104 (29%) patients who were invited for screening underwent the CTC, and only 1,486 of the 7,310 (20%) patients who were invited for screening underwent OC. The absolute risk difference in participation rate in the two procedures was 0.1 (95% CI, 0.05-0.14) in favor of CTC. In the analysis of advanced colorectal neoplasia (ACN) detection rates, 2,357 patients undergoing CTC and 1,524 patients undergoing OC were included. Of these, 135 patients (5.7%) who underwent a CTC and 130 patients (8.5%) who underwent an OC were diagnosed with ACN. The absolute risk difference in ACN detection rate in the two procedure types was -0.02 (with a 95% CI between -0.04 and -0.00) in favor of OC. CTC is an option for CRC screening in asymptomatic patients. However, as CTC was inferior in detecting ACN, it should not replace OC, which remains the gold standard.

KEYWORDS: CT colonography; colonic adenoma; colonic polyp; colonography; colonoscopy; colorectal cancer; colorectal cancer screening; colorectal neoplasm; computed tomography colonography; virtual colonoscopy

PMID: 29503554 PMCID: PMC5826249 DOI: 10.2147/TCRM.S152147

[Free PMC Article](#)





Full text links



Save items

Similar articles
 Screening for colorectal cancer with FOBT, virtual colonoscopy and optical colonoscopy [Trials. 2013]

Review Screening for Colorectal Cancer: An Updated Sys [Agency for Healthcare Research...]

Review Screening for Colorectal Cancer: A Systematic R [Agency for Healthcare Research...]

Reduced and Full-Preparation CT Colonography, Fecal Immunochemical [J Natl Cancer Inst. 2016]

CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neop [N Engl J Med. 2007]

[See reviews...](#)
[See all...](#)

Related information
 Articles frequently viewed together

MedGen

References for this PMC Article