

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Análise retrospectiva dos achados em colonoscopia dos doentes com Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes positiva

Rita Nunes Tomaz

M
2022



**Análise retrospectiva dos achados em
colonoscopia dos doentes com Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes positiva**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rita Nunes Tomaz

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

ritatomaz4@hotmail.com

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Professor Doutor Ricardo Marcos-Pinto

Categoria – Professor Auxiliar

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduado

Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientadora:

Mestre Dra. Joana Inês Alves da Silva

Categoria – Interna de formação específica

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Junho de 2022

Porto, Junho de 2022

Estudante:

Rita Tomas

Orientador:

Plácido José Marcos Rêgo

Coorientador:

Joana Inês APres da Silva

Dedicatória

Aos meus pais, por me ensinarem a sonhar.

À minha avó, por ser a maior sonhadora de todos.

Ao meu irmão, por me inspirar.

Ao Nuno, por ouvir e alimentar todos os sonhos e projectos.

Ao Dr. João, por me deixar viver o sonho.

À Rita, por me ensinar que não há limites para os sonhos.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Joana Silva e ao Dr. Ricardo Marcos-Pinto pela ajuda e força impulsionadora. Foram essenciais.

Dirijo também um agradecimento simbólico ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, por estes anos de profunda descoberta.

Nunca é demais agradecer aos meus pais. Falam-me, guiam-me e sonham-me com um carinho sem igual. Fizeram de mim um dos grandes projectos das suas vidas. Nunca deixaram que um dia terminasse sem que eu visse amor. As adversidades da vida contiveram alguns dos seus grandes sonhos, mas fizeram de tudo para que eu e o meu irmão não tivéssemos que passar pelo mesmo. A eles lhes devo tudo.

Ao Gu, o meu irmão, agradeço por me ter ensinado o que é a responsabilidade, o amor e a diferença. Sem dúvida, o mais importante da vida.

À minha família, tios, avós e primos, sou muito agradecida pelos exemplos constantes de humildade, trabalho e sentido de família.

Ao Nuno quero agradecer pela forma como me faz sentir segura e amada. E também por toda a paz e ouvidos que me dá. Olho-o com muita admiração.

Um “obrigada” especial aos meus amigos. Inspiram-me. Em especial, à Rita por me ter dito vezes sem conta que não há sonhos demasiado grandes nem barreiras que eu não consiga saltar. Ao Luís por me contagiar com a sua coragem. À Rita Saúde Penha e à Ines Castro por terem tornado esta caminhada tão melhor.

Sou também muito agradecida a todos os professores, tutores e colegas com quem me fui cruzando e que me mostraram que podemos todos trazer o que de melhor temos para a nossa profissão. Tenho que destacar o Dr. Renato, um exemplo e um amigo, que me mostrou que médica quero ser.

Uma palavra ao Dr. João Franklin. Um professor sem igual. Por me ensinar tudo o que sabe e tudo o que eu queira aprender. Por me desafiar. Por acreditar em mim. Um “obrigada”.

Não posso terminar este percurso sem deixar nota do quão agradecida sou aos Pathos, a associação juvenil da qual sou dirigente. Pela liberdade, pela responsabilidade, pelas pessoas e tanto mais que me deu e me continua a dar.

*A minha presença de mim a mim próprio e a tudo o que me cerca é de dentro de
mim que a sei - não do olhar dos outros.*

Vergílio Ferreira, Aparição.

Resumo

Introdução: O Cancro Colo-Rectal (CCR) representa um problema de saúde pública significativo, sendo o terceiro cancro mais comum em todo o mundo e o mais incidente em Portugal. No âmbito do programa de rastreio em vigor e preconizado pelo plano oncológico para a população nacional, os doentes com a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) positiva são convocados para a realização de uma colonoscopia de seguimento. A evidência tem demonstrado benefício dos programas de rastreio de CCR, nomeadamente pela redução da sua incidência e mortalidade. Com vista à prevenção da doença, urge a necessidade de constante análise da efetividade do programa de rastreio, do aumento da adesão populacional e da exploração das vertentes com capacidade de melhoria do mesmo.

Objetivos: Descrever o fenótipo cólico relativamente à presença de achados positivos, nomeadamente achados de alto risco e baixo risco de malignidade, em doentes com PSOF positiva numa população portuguesa e estabelecer a associação de certas características sociodemográficas dos doentes com a presença de achados malignos e pré-malignos na colonoscopia. Estimar a acuidade diagnóstica da PSOF utilizada no programa de rastreio.

Metodologia: Avaliação retrospectiva unicêntrica de pacientes submetidos a colonoscopia no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) após deteção de positividade em PSOF, realizada em contexto do programa nacional de rastreio CCR. As colonoscopias foram realizadas de 2 de Outubro de 2020 a 29 de Outubro de 2021.

Resultados: Foram referenciados 434 pacientes com PSOF positiva, dos quais 399 (91,9%) compareceram para realização de colonoscopia. O tempo médio, em dias, entre a realização da PSOF e a realização da colonoscopia foi de 87,7 dias. Dos 399 pacientes submetidos a colonoscopia, 55,9% apresentavam achados malignos ou pré-malignos, nomeadamente 17 (4,3%) com CCR, 130 (32,6%) adenomas de alto risco e 76 (19,1%) adenomas de baixo risco. Dos 367 pólipos avaliados, apenas 10 (3%) tinham histologia serreada. Cento e trinta e cinco (33,8%) dos doentes não apresentaram alterações na colonoscopia. O sexo feminino (OR=2.113, 1.377-3.244, $p<0.001$) e a faixa etária 65-75 anos (OR=3.365, IC 2.190-5.169, $p<0.001$) apresentaram-se como fatores de maior risco para o diagnóstico de achados malignos e pré-malignos.

Conclusões: O programa de rastreio do CCR encontra-se em expansão em Portugal. Verificou-se uma taxa relativamente baixa de CCR em comparação com o diagnóstico de lesões pré-malignas, o que era expectável e pode ser um indicador do potencial de rastreio da PSOF. O programa deve ser ajustado aos factores de risco, no entanto, existem alguns aspectos que carecem de investimento e melhoria progressiva, como por exemplo, o tempo de espera entre os dois exames referidos.

Palavras-chave: Colonoscopia; Detecção Precoce de Cancro; Cancro colorectal; Portugal; Programas de Rastreio; Pesquisa de Sangue Oculto nas fezes;

Abstract

Introduction: Colorectal (CRC) cancer represents a huge public health problem – being the third most common cancer worldwide and the most frequent cancer in Portugal. By the national screening program, a colonoscopy is required following a positive fecal screening test for colorectal cancer. The colorectal cancer screening program has already been reported to be cost-effective and there is evidence of its benefits, such as the decline in mortality and morbidity. To prevent this disease, constant improvements to the program are needed – from methods to population adherence.

Objectives: Describe the colonic phenotype in relation to the presence of positive findings, namely high-risk and low-risk findings of malignancy, in patients with positive PSOF in a Portuguese population and to establish the association of certain sociodemographic characteristics of patients with the presence of malignant and pre-malignant findings in colonoscopy. Estimate the PSOF diagnostic acuity used in the screening program.

Methods: Single-center retrospective evaluation of patients undergoing colonoscopy at Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) after detection of PSOF positivity, carried out in the context of the national CCR screening program. These Colonoscopies were performed from October 2, 2020 to October 29, 2021.

Development: A total of 434 patients with positive PSOF were referred for colonoscopy, 399 of which (91.9%) actually did the examination. The mean time, in days, between performing the PSOF and performing the colonoscopy was of 87.7 days. Out of 399 patients undergoing colonoscopy, 55.9% had malignant or pre-malignant findings – 17 (4.3%) with CRC, 130 (32.6%) high-risk adenomas and 76 (19.1%) low-risk adenomas. Only 10 (3%) of the 367 evaluated polyps had serrated histology. One hundred and thirty-five (33.8%) of the patients had no changes on colonoscopy. The female sex (OR=2,113, 1,377-3,244, $p<0,001$) and ages from 65 to 75 (OR=3,365, CI 2,190-5,169, $p<0,001$) were presented as higher risk factors for the diagnosis of malignant and premalignant findings.

Conclusions: The CCR screening program is progressively expanding in Portugal. There was a relatively low rate of CCR compared to the diagnosis of pre-malignant lesions, which was to be expected and which may be an indicator of the screening potential of PSOF. The program must be adjusted to the risk factors, however, there are some aspects that need investment and progressive improvement, such as the waiting time between the two mentioned exams.

Keywords: Colonoscopy; Early Detection of Cancer; Colorectal cancer; Portugal; Screening Programs; Test for Occult Blood in the feces;

Siglas, Acrónimos e Abreviaturas

ACS - American Cancer Society

ACSS - Administração central do sistema de saúde (ACSS)

APC - Adenomatous Polyposis Coli

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

ARS - Administração Regional de Saúde

CCR - Carcero Colorrectal

CIMP - lhas CpG metiladoras de fenótipo

CIN - Instabilidade Cromossómica

CHUP - Centro Hospitalar Universitário do Porto

CT- Colonoscopia Total

DGS - Direcção Geral da Saúde

DDC - Dopa Decarboxylase

EBDC - Enema baritado com duplo contraste

ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy

IC - Intervalo de confiança

IGF - Fatores de crescimento Insulin-like

IGF-1 - Fator de crescimento Insulin-like tipo 1

IL-6 - Interleucina 6

IMS - Instabilidade de Microsatélites

LOH - Perda da heterozigotia

MMR (Mismatch Repair Genes) - Genes Reparadores do ADN

MLH1 - gene mutL homolog 1 (3p21)

MSH2 - gene mutS homolog 2 (2p22)

OR - Odds Ratio

PAF - Polipose adenomatosa familiar

PNPCDO - Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas

PSOF - Pesquisa de sangue oculto nas fezes

SF - Sigmoidoscopia Flexível

SL - Síndrome de Lynch

SMAD 4 - Mothers against decapentaplegic homolog 4

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TDA - Taxa de Detecção de Adenomas

TGF- β - Transforming growth factor beta

TNF- α - Tumour Necrosis Factor alpha

UMA - Unidade de Maço Ano

USMSTF - US Multi-Society Task Force

KRAS -Kirsten rat sarcoma virus

Índice

Resumo.....	i
<i>Abstract</i>	ii
Siglas, Acrónimos e Abreviaturas	iv
Índice	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Índice de Figuras	viii
Desenvolvimento.....	1
Epidemiologia	1
Carcinogénese	1
CCR hereditário	2
Etiologia e factores de risco.....	3
Prevenção Primária	4
Rastreio do CCR	5
Metodologías de rastreio de CCR	5
Pesquisa de sangue oculto nas fezes	6
Técnicas endoscópicas- Sigmoidoscopia Flexível e colonoscopia	6
Panorama do rastreio de CCR em Portugal	7
Finalidade e objetivos	9
Finalidade	9
Objectivos específicos	9
Metodologia	9
Resultados	11
Discussão	13
Referências.....	18

Índice de Tabelas

Tabela I. Características da população submetida a colonoscopia (N=399)	11
Tabela II. Características das colonoscopias realizadas (N=399).....	11
Tabela III. Achados das colonoscopias realizadas (N=399).....	11
Tabela IV. Caracterização dos pólipos detetados.....	12
Tabela VI. Associação entre características sociodemográficas do doente e ocorrência de achados malignos e pré-malignos na colonoscopia (CCR, adenomas de alto risco e adenomas de baixo risco).....	12

Índice de Figuras e gráficos

Figura 1 - Número estimado de novos casos em 2020, em todo o mundo, ambos os sexos em todas as idades.....	1
Figura 2 - Número estimado de novos casos em 2020 em todo o mundo em homens de todas as idades	1
Figura 3 - Número estimado de novos casos em 2020 em todo o mundo, em mulheres de todas as idades.....	1
Figura 4 - Número estimado de novos casos em 2020, em Portugal, em ambos os sexos em todas as idades.....	1
Gráfico 1 - Taxas de cobertura geográfica e de adesão no âmbito do rastreio do cancro do cólon e recto	11
Gráfico 2 - Fluxograma de seguimento dos doentes com PSOF + (N=399)	11
Gráfico 3 – Relação entre o tempo entre a realização da PSOF (data da PSOF) e data da realização da colonoscopia e a frequência de CCR e adenomas de alto risco encontrados.	12

Desenvolvimento

Epidemiologia

O cancro do colorrectal (CCR) é atualmente uma das principais formas de cancro em todo o mundo, com mortalidade e morbilidade consideráveis. Segundo dados do GLOBOCAN 2020, o CCR é o terceiro cancro mais comum em todo o mundo com 19 292 789 casos estimados em 2020 (Figura 1). Particularizando, o CCR é o terceiro cancro com maior incidência no sexo masculino correspondendo a 10,6% da totalidade de casos de cancro. Já no sexo feminino, é a segunda forma de cancro em termos de incidência, apresentando uma taxa de 9,4%. (Fig. 2 e 3). ^{1 2}

Em Portugal, como no resto da Europa, tem-se registado um aumento regular da incidência de cancro que ronda os 3% por ano ^{3 4}. E apesar de Portugal se encontrar no grupo de países com menor taxa de mortalidade evitável da Europa, as doenças oncológicas continuam a ser a segunda maior causa de morte. ^{5 6 7}

O CCR é a neoplasia mais incidente em Portugal, tendo-se registado 10 501 novos casos de CCR num total de 60 467 novos casos de cancro em 2020 (17,4% do número total de novos casos de cancro) (Fig.4) ⁸

Relativamente à taxa de mortalidade, nos homens em 2020 foi de cerca de 14,1% e 9,5% nas mulheres.

Carcinogénese

Geralmente, este tipo de neoplasia não apresenta sintomas em fase inicial, dificultando, por isso, o diagnóstico. Devido a um longo processo carcinogénico, a duração do período assintomático do CCR está estimado em, pelo menos, 10 anos. ⁹

Tipicamente, o CCR desenvolve-se a partir da mucosa do colón normal para o estadio benigno precursor de neoplasia, o pólipó pré-maligno, com progressão posterior para carcinoma. A carcinogénese colorretal requer a acumulação de múltiplas alterações genéticas e epigenéticas numa célula normal que se promoverá através de um crescimento celular descontrolado. Este fenómeno pode ocorrer pelo aumento da taxa de proliferação da célula, pelo bloqueio da morte celular, ou por ambos os eventos em simultâneo. ^{10 11}

No entanto, apenas uma minoria (cerca de 5%) dos adenomas evolui para carcinoma, o que sugere que a carcinogénese requer modificações moleculares adicionais ^{12 13}. Pelo que, atualmente, a carcinogénese colorretal é vista como um balanço entre as mutações genéticas e a perturbação dos mecanismos responsáveis pela manutenção do ciclo celular. Os três principais

mecanismos envolvidos neste processo são a instabilidade cromossômica (CIN), as ilhas CpG metiladoras de fenótipo (CIMP), e a instabilidade microssatélite (IMS).¹⁴

Cerca de 70 a 85% dos CCRs desenvolvem-se através da instabilidade cromossômica. A lesão desta via mais precocemente identificada é a cripta aberrante displásica: uma lesão microscópica da mucosa que antecede o aparecimento da alteração macroscópica – o pólip. A aquisição de mutação inicia-se no gene supressor tumoral Adenomatous Polyposis Coli (APC). Esta mutação é seguida da ativação mutacional do oncogene KRAS, que promove o crescimento adenomatoso pela perda alélica do braço longo do cromossoma 18 e a inativação dos genes DDC e SMAD4, ambos envolvidos na via de sinalização do fator de crescimento TGF- β , e também pela inativação do gene supressor tumoral TP53, pela perda de heterozigotia (LOH) do braço curto do cromossoma 17.^{15 16 17}

CCR hereditário

Apesar da larga maioria dos casos de CCR serem esporádicos, cerca de 25% dos casos ocorrem em indivíduos jovens com história pessoal ou familiar de CCR, o que sugere a existência de uma predisposição genética.¹⁸ E, segundo dados da American Cancer Society (ACS), cerca de 5 a 10% destes ocorrem no contexto de síndromes hereditárias bem definidas, relacionadas com alelos de suscetibilidade, de alta penetrância e de herança autossômica dominante.¹⁹

Estas síndromes são divididas com base em achados clínicos, patológicos e genéticos, sendo os dois tipos mais comuns a apolipose adenomatosa familiar (PAF), e o síndrome de Lynch (SL)²⁰.

Em relação às duas síndromes referidas, a SL é a mais comum, representando cerca de 1-7% de todos os casos de CCR. Trata-se de uma doença autossômica dominante, com uma taxa de penetração de cerca de 85% que resulta de mutações germinativas dos genes de ADN mismatch repair dos quais cerca de 90% tem instabilidade de microssatélites^{21 22 23}. A maioria dos doentes com SL tem mutações em MLH1 (50%) e MSH2 (40%) sendo que o risco de desenvolvimento de CCR em doentes com alguma destas mutações pode atingir os 70% aos 70 anos de idade.^{24 25}

Por sua vez, a PAF é causadora de cerca de 1% de todos os CCR e está associada a uma mutação germinativa autossômica dominante no gene APC no cromossoma 5q21. Existem, contudo, formas de doença em que não se identificam mutações no gene APC, sendo nestes doentes mais comum uma forma de doença caracterizada por uma polipose menos extensa e uma idade média de início dos sintomas mais tardia - denominada de polipose adenomatosa familiar atenuada.²⁶

Etiologia e factores de risco

A etiologia do CCR é multifatorial, resultando de fatores ambientais e genéticos.²⁷

Vários estudos epidemiológicos sugeriram que a dieta, a atividade física, a obesidade, o consumo de tabaco e álcool, a existência de diabetes, e a presença de doença inflamatória do intestino têm um importante papel na etiologia desta neoplasia.^{28 29 30}

Na Europa Ocidental estima-se que o excesso de peso e a obesidade sejam responsáveis por cerca de 11% da totalidade de casos de CCR. E, associada à obesidade e à inatividade física, também a resistência à insulina e, consequentemente a hiperinsulinemia, tem vindo a ser descrita como fator de risco para o desenvolvimento de CCR. Diversos estudos associaram o desenvolvimento de CCR à presença de diabetes mellitus tipo 2, hiperinsulinemia, e elevada concentração de fatores de crescimento “insulin- like” (IGFs). Para explicar esta associação, uma meta-análise propôs duas vias através das quais a insulinémia pode ser prejudicial: uma delas ocorre através da ativação direta da insulina e do fator de crescimento IGF-1, provocando a proliferação de células da mucosa do cólon, modulando o seu metabolismo e inibindo desta forma a apoptose de células normais ou cancerígenas; a outra via está relacionada com a inibição das proteínas de ligação ao IGF-1, aumentando assim a sua biodisponibilidade. Além disto, a insulinoresistência promove o aumento de mediadores inflamatórios como o TNF- α , IL-6 e leptina, que favorecem o processo de inflamação e, consequentemente, aumentam o risco de CCR.³¹

No entanto, relativamente a outros aspectos do estilo de vida, como o tabagismo e a ingestão de álcool, a evidência não é unânime. Existem estudos que associam o tabagismo e a ingestão de álcool - principalmente de cerveja - a um risco aumentado de adenomas colo-retais, mas outros indicam que o consumo destas substâncias não tem um papel preponderante.³²

Relativamente a fatores de risco não modificáveis, a idade é considerada um fator de risco para a ocorrência do CCR esporádico, sendo que a incidência de CCR cresce significativamente em indivíduos na faixa etária dos 40 aos 50 anos, sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 72 anos. Verifica-se ainda que cerca de 90% dos doentes com CCR tem mais de 50 anos.^{33 34 35}

A presença de uma patologia base inflamatória, como a colite ulcerosa e doença de Crohn, traduz-se num risco aumentado de desenvolver CCR, e estima-se que 18% dos doentes com colite ulcerosa há pelo menos 30 anos desenvolvem esta neoplasia. O risco é proporcional à extensão da inflamação, à presença de colangite esclerosante, à existência de história familiar de CCR e ao grau de inflamação.^{36 37}

Relativamente à história pessoal de pólipos adenomatosos e/ou cancro, sabe-se que o risco de cancro do cólon aumenta proporcionalmente com o número e com o tamanho de pólipos, principalmente para pólipos com mais de 1 centímetro ³⁸. Já a história pessoal de cancro condiciona também um risco aumentado de desenvolver CCR. Se o doente tem antecedentes de CCR apresenta um risco aumentado para um segundo tumor primário no cólon ou reto ou de outro tipo. Este risco é bastante elevado se o primeiro diagnóstico ocorreu com menos de 60 anos de idade. Também reúnem um risco aumentado os doentes com familiares de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de CCR - risco que é tanto maior se ocorreu em vários familiares ou em familiares jovens. Mulheres com historial de cancro da mama, endométrio e ovário apresentam um risco aumentado de desenvolverem cancro do cólon. ³⁹

Prevenção primária

A prevenção primária engloba as medidas preventivas relacionadas com comportamentos e estilo de vida que permitem a promoção da saúde do indivíduo. Relativamente ao CCR, é consensual o potencial das medidas de prevenção primária, havendo estudos que apontam para uma redução nas taxas de incidência de 31,5% nos homens e de 18,4% nas mulheres. ^{40 41}

No entanto, a evidência em relação a alguns fatores protetores não é unânime. Mas, apesar da discordância relativamente ao papel protector de algumas medidas, há acordo sobre as vantagens globais de um estilo de vida saudável - através da alimentação, exercício físico e evicção de hábitos tabágicos e de ingestão de bebidas alcoólicas. ⁴²

A atividade física tem vindo a ser fortemente associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de CCR. Numa meta-análise de 21 estudos, registou-se uma redução de 27% de risco de CCR proximal e de 26% de CCR distal nos indivíduos fisicamente mais activos em relação aos mais sedentários. ⁴³

No que respeita à quimioprevenção ou prevenção farmacológica, esta tem como objetivo bloquear a ação das substâncias carcinogénicas que atuam nas células e que levam ao desenvolvimento de cancro. Diversos estudos têm vindo a ser desenvolvidos nesta área incluindo com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), magnésio, hormonas pós-menopáusicas, flavonóides, ácido fólico, licopeno e vitamina D - contudo os resultados são ainda bastante contraditórios. ^{44 45}

Relativamente ao papel dos AINEs, num ensaio britânico sobre os efeitos da aspirina, primariamente usado para eventos cardiovasculares, concluiu-se que houve uma redução de 50% da taxa de incidência de CCR nos indivíduos após 5 anos ^{46 47}. No entanto, não está ainda esclarecido se o seu uso influencia o prognóstico de doentes já com o diagnóstico de CCR.⁴⁸

Rastreio do CCR

O CCR é habitualmente assintomático ou produz sintomas inespecíficos nas suas fases iniciais, o que dificulta a deteção atempada. Assim, a redução da incidência e mortalidade por cancro é possível através de ações de promoção da saúde e prevenção da doença, tais como a implementação de programas de rastreio, cuja evidência suporta o rastreio generalizado para o CCR.⁴⁹

Deste modo, o objetivo central do rastreio do CCR é identificar a doença em fase precoce, detetando lesões benignas precursoras, os adenomas, ou lesões malignas em fase precoce de invasividade, uma vez que nestes estadios há maior capacidade de intervenção terapêutica. Dada a epidemiologia portuguesa e a sua situação relativa ao padrão europeu, o rastreio do CCR é hoje considerado uma prioridade de Saúde Pública em Portugal.⁵⁰

Existem dois tipos principais de modalidades de rastreio: o rastreio sistemático, de base populacional, que é organizado para que os indivíduos sejam convocados e submetidos ao rastreio; e o rastreio do tipo oportunista (case finding), que ocorre quando o médico, no decorrer da sua atividade clínica, procura detetar problemas (não obrigatoriamente relacionados com as queixas do doente) através de uma contínua atitude preventiva dirigida aos utentes da sua lista. Apesar de gerarem maiores benefícios, nomeadamente a nível económico, de controlo e de avaliação, os rastreios sistemáticos são ainda menos de metade de todos os programas de rastreio implementados na União Europeia. Assim, o rastreio oportunista, por atuação direta nomeadamente do médico de família, constitui ainda um recurso importante na prevenção secundária do CCR.⁵¹

Esta neoplasia é um exemplo paradigmático da aplicabilidade do rastreio, na medida em que é precedida por uma fase pré-clínica potencialmente detetável e suficientemente longa (10-20 anos na transição de mucosa normal para adenoma/carcinoma). Em Portugal, estudos de análises de decisão demonstraram claramente rácios de custo-benefício favoráveis à implementação de programas de rastreio⁵². E os resultados das últimas quatro décadas são já visíveis, sendo que a incidência e mortalidade de CRC diminuíram consideravelmente globalmente.⁵³

Metodologías de rastreio do CCR

São inúmeras as opções de exames disponíveis para o rastreio de CCR: a avaliação fecal que inclui o teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), testes de ADN fecal, os exames estruturais que compreendem a sigmoidoscopia flexível (SF) e a colonoscopia total (CT), e ainda exames radiológicos - como o enema baritado com duplo contraste (EBDC) e a colonografia por tomografia computadorizada (colonoscopia virtual).⁵⁴

Pesquisa de sangue oculto nas fezes

A PSOF é um exame laboratorial que permite detetar a presença de hemoglobina humana nas fezes, com o intuito de auxiliar no diagnóstico de perturbações gastrointestinais como pólipos, adenomas e CCR. A PSOF foi adotada como teste primário no rastreio do CCR assentando no princípio de que o carcinoma induz a uma hemorragia intestinal oculta que pode ser facilmente identificada através deste teste. ⁵⁵

Devem ser prescritos - para PSOF - os testes imunoquímicos. Estes testes são descritos, na maior parte dos estudos, como tendo superior sensibilidade e especificidade relativamente aos testes tradicionais. ⁵⁶

Contudo, devemos ter em conta que a PSOF é um exame com algumas limitações. Apresenta uma sensibilidade baixa para o despiste de adenomas, o que conduz a um número elevado de falsos-negativos (principalmente, pelo carácter intermitente e tardio da hemorragia associada às lesões). Para além disso, um resultado positivo indica que o doente tem uma hemorragia no trato gastrointestinal que poderá estar relacionada com inúmeras outras causas como úlceras, diverticuloses, doença inflamatória intestinal, hemorróides, entre outras. ⁵⁷

Apesar das limitações referidas, segundo as guidelines europeias de 2012, três revisões sistemáticas avaliaram a eficácia da PSOF e verificaram uma redução significativa na mortalidade por CCR de 14-16%.

Técnicas endoscópicas: SF e CT

A Sociedade Europeia da Endoscopia Digestiva (ESGE) preconiza a utilização da SF no rastreio do CCR. A SF é realizada com um endoscópio que permite examinar até 60 cm da margem anal (reto, sigmóide e parte do cólon descendente), sem necessidade de sedação, após limpeza do cólon através de enema, ou preparação oral. ⁵⁸

Dados de ensaios clínicos realizados mostram uma redução de cerca de 20% a 25% na incidência de CCR e uma redução de 25% a 30% na mortalidade por CCR, com maiores reduções em homens de que em mulheres ⁵⁹. Contudo, a colonoscopia é considerada a gold standard na deteção de pólipos, possibilitando a sua remoção aquando da deteção⁶⁰. Destaca-se na identificação precoce de lesões precursoras (adenomas ou outros pólipos), e permite na grande maioria dos casos (>98%) a inspeção de todo o colón, ainda que para tal se exija uma preparação intestinal adequada de modo a otimizar as utilidades deste exame. Possui ainda a vantagem de permitir colheita de material para análise anátomo-patológica. ⁶¹

Estima-se que este exame endoscópico se encontre associado a uma diminuição de 76 a 90% na incidência de CCR, e a uma redução a longo prazo (20-30 anos), quando associado a polipectomia, de 40 a 60% na sua mortalidade. Este impacto evidente da colonoscopia na incidência, morbilidade e mortalidade do CCR, acarreta benefícios socioeconómicos substanciais. ^{62 63}

No entanto, a colonoscopia pode falhar a detecção de pólipos existentes. A não detecção de pólipos durante a colonoscopia prende-se, principalmente, com a dimensão, particularmente se inferiores a 5 mm. No entanto, outros factores também influenciam a não detecção como aspetos relacionados com a técnica propriamente dita, características anatómicas inerentes à tortuosidade do cólon - mobilidade e comprimento - ou a preparação intestinal. ⁶⁴ Outro problema associado a este exame é não ser isento de complicações, apresentar uma longa curva de aprendizagem, inerente à formação dos especialistas em gastroenterologia. A invasividade condiciona também a adesão dos utentes à sua realização.

Em Portugal, estabelece a norma da Direção Geral de Saúde (DGS) 003/2014 que a colonoscopia deve ser utilizada quando a PSOF é positiva ou para as exceções à pesquisa de sangue oculto nas fezes. Caso a colonoscopia total se apresente normal, este procedimento apenas deve ser repetido passado 10 anos. ⁶⁵

Panorama do rastreio de CCR em Portugal

Em Portugal os únicos rastreios oncológicos preconizados pelo Programa Nacional para as Doenças Oncológicas da DGS são o do cancro do colo do útero, o do cancro da mama e o do cancro do cólon e reto. ⁶⁶

O CCR foi apontado pela DGS como uma área de intervenção prioritária. Ocupava em 2016 o segundo lugar nos indicadores de mortalidade precoce (com 11.655 anos de vida perdidos), com uma taxa de mortalidade no sexo masculino acima da média europeia ⁶⁷. Foram, desde então, direcionados esforços para instalar, expandir e cumprir os programas de rastreio. Em 2017, o Despacho n.º 8254/2017 do Governo Português estabeleceu a implementação de um programa de rastreio nacional de base populacional; na sua sequência, a DGS retirou, em conformidade, a norma do rastreio oportunístico do CCR em vigor à data. ⁶⁸

Assim, o rastreio do CCR, de base populacional, que foi pela primeira vez implementado em Portugal em 2008 pela ARS Centro, aumentou significativamente a sua cobertura geográfica, passando em 2020 a estar implementado todas as Administrações Regionais de Saúde do Continente e na Região Autónoma dos Açores.

O Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas (PNPCDO) recomenda que tal seja efetuado em indivíduos assintomáticos, ou seja, sem qualquer sintoma gastrointestinal, com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos através da PSOF a cada 1-2 anos e/ou através de colonoscopia de 5 em 5 anos. Os indivíduos devem, de forma preferencial, ser convocados para realização da PSOF a partir dos 50 anos de idade e até aos 74, estando subsequentemente indicada a colonoscopia em todos os casos com PSOF positiva.^{69 70}

Importa, contudo, salientar que de forma paralela ao rastreio organizado e populacional existem muitos casos rastreados de carácter oportunístico - que é também aconselhado pelo PNPCDO - e que do mesmo modo permitem a deteção precoce da doença. Cabe ao médico, no decorrer da avaliação clínica, propor ao doente a realização do rastreio oportunista - se este reunir indicação.⁷¹

Através de estudos controlados de base populacional, a utilidade desta tipologia de rastreio foi demonstrada, sendo que permitiu diminuir a mortalidade por CCR em aproximadamente 16% ^{72 73}. Em Portugal, para atingir este objectivo, que desde 2016 assistimos a uma expansão continua do programa de rastreio, associada a um aumento da cobertura geográfica e do número de utentes rastreados.⁷⁴

No entanto, apesar dos dados relativos ao número de utentes convidados e que são depois efetivamente rastreados para CCR demonstrarem uma evolução positiva, o rastreio do CCR continua a ser aquele que reúne maior necessidade de investimento - a taxa de cobertura geográfica (78,1% a nível nacional) é inferior à dos restantes, nomeadamente ao do cancro da mama e colo do útero (Gráfico 1).⁷⁵

Assim, embora o CCR cumpra todas as regras indispensáveis que permitem definir um programa de rastreio eficaz (mortalidade elevada, tratamento curativo, história natural longa e conhecida e testes eficazes) existe uma outra variável importante: a adesão dos doentes. Num estudo recente sobre a utilização dos cuidados preventivos em Portugal, a administração central do sistema de saúde (ACSS) concluiu que, apesar de 66,9% dos inquiridos - mesmo sem história familiar ou pessoal de CCR - afirmarem estar dispostos a realizar PSOF com um intervalo médio de 13,76 meses, apenas 17,10% confirmam, de facto, realizar o exame no período devido ⁷⁶. Isto revela que apesar do interesse e intenção na participação e correto cumprimento dos programas de rastreio, existem factores desmotivadores.

Finalidade e objetivos

Finalidade

O presente estudo tem como finalidade definir o fenótipo dos doentes com PSOF positiva em Portugal, permitindo assim estabelecer melhores relações entre a positividade deste teste e a percentagem de achados positivos que necessitam de acompanhamento ou intervenção numa população Portuguesa.

Estimar a percentagem de falsos positivos no método de rastreio estabelecido como o de 1ª linha pode ser importante para ajustarmos a exatidão do programa de rastreio, nomeadamente em termos de investimento e prazos de acompanhamento dos doentes.

Objetivos específicos

1. Avaliar a taxa da adesão dos doentes com PSOF positiva à colonoscopia;
2. Avaliar a taxa de indivíduos com achados malignos e pré-malignos na colonoscopia após PSOF positiva;
3. Estimar a proporção de indivíduos com PSOF + com achados de alto risco e baixo risco de malignidade;
4. Avaliar a relação de achados anormais na colonoscopia - malignos e pré-malignos - com a presença de factores pessoais, nomeadamente sexo, idade, história pessoal de tabagismo, história pessoal de pólipos, e realização anterior de colonoscopia;
5. Avaliar o impacto do tempo médio entre a realização da PSOF e a realização de colonoscopia relativamente ao diagnóstico de lesões malignas ou pré-malignas.

Metodologia

Neste trabalho foi realizada análise retrospectiva unicêntrica de pacientes submetidos a colonoscopia no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) – um centro terciário – após detecção de positividade em PSOF, realizada em contexto do programa nacional de rastreio CCR. As colonoscopias foram realizadas de 2 de Outubro de 2020 a 29 de Outubro de 2021. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

População

Os pacientes deste estudo foram identificados através da realização de PSOF com resultado positivo realizadas de 18 de Dezembro de 2019 a 15 de Setembro de 2019. As colonoscopias foram realizadas de 2 de Outubro de 2020 a 29 de Outubro de 2021.

As características demográficas dos pacientes, antecedentes pessoais, achados na colonoscopia e eventual seguimento posterior foram registados a partir do processo clínico eletrónico.

A amostra efectiva final foi de 434 doentes. Para o presente estudo, não se obteve informação sobre se os doentes considerados haviam já sido convocados anteriormente

Métodos do estudo: PSOF e colonoscopia de seguimento

• PSOF

A pesquisa de sangue oculto nas fezes baseia-se na colheita de produto que é realizada pelo próprio doente. Devem ser colhidas 2 amostras de fezes em dias diferentes e entregues até 72h após o primeiro dia de colheita, sem restrições dietéticas e conservadas entre 2-8°C, até à entrega no laboratório. A colheita das fezes deve ser em recipiente bem lavado e seco. As fezes colhidas não devem ser misturadas com urina. Apesar de alguns estudos recentes considerarem que há evidência de que o uso regular de certos medicamentos, como, por exemplo, anticoagulantes orais e aspirina, que são amplamente utilizados, possam interferir com o resultado da PSOF, não existem recomendações de que os mesmos devam ser suspensos ou que outro método de rastreio deva ser privilegiado, pelo que os doentes sob terapia com estes fármacos aquando a PSOF foram considerados de igual forma.⁷⁷

• Colonoscopia

As colonoscopias foram realizadas no Centro de Endoscopia do CHU Porto, sendo todas realizadas por especialistas em Gastreenterologia. Os procedimentos foram realizados sob sedação, administrada por Anestesista.

Foram avaliados os critérios de qualidade em colonoscopia, nomeadamente o nível cólico atingido, a preparação intestinal e o tempo de retirada do colonoscópio. A preparação intestinal foi avaliada com base na escala de Boston. Para efeitos da presente investigação, consideraram-se bem preparados os doentes que pontuavam 5 ou mais de forma global na escala considerada.⁷⁸

Achados em colonoscopias

Foi definido CCR aquando do diagnóstico de lesão cuja avaliação histológica relevou presença de adenocarcinoma.

Quando documentada a presença de adenomas, estes foram classificados, tendo em conta a dimensão, morfologia, localização e histologia, em adenomas de alto risco e de baixo risco, pelos critérios da OMS. Foi definido adenoma de alto risco se:

- dimensão igual ou superior a 10mm ou
- existência de 3 ou mais pólipos ou
- se pólipos com histologia vilosa ou displasia de alto grau.

Considerou-se uma colonoscopia negativa, isto é, uma colonoscopia sem alterações, os exames em que não houve registo da presença de CCR, de pólipos (adenomas de alto risco e adenomas de baixo risco) ou, ainda, de outros achados (por exemplo divertículos do cólon ou lipomas).

Análise estatística

A avaliação descritiva da população foi efetuada com recurso às frequências absolutas e relativas (para variáveis qualitativas) e à média e desvio padrão (DP; para variáveis quantitativas).

Foi usado o método da regressão logística univariável e multivariável para calcular a associação entre os factores sociodemográficos e a presença de achados malignos ou pré-malignos nas colonoscopias (CCR ou adenomas).

A avaliação estatística foi efetuada com recurso ao programa SPSS versão 28.0 for Mac (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Estudo da população

De um total de 434 doentes encaminhados para o CHUPorto, por PSOF positiva, 399 foram submetidos a colonoscopia - registando-se, portanto, uma taxa de comparência de 91,9% (Gráfico 2). No entanto, não foi tido em conta para efeitos do presente estudo se os doentes que compareceram tinham já faltado anteriormente, tendo sido o exame remarcado. Dos doentes que não compareceram, 51,5% eram homens.

Dos 399 que realizaram a colonoscopia, 207 (47,7%) eram do sexo feminino e a média das idades foi de 62,7 anos. A caracterização da população encontra-se na Tabela I.

Características da colonoscopias realizadas

Das colonoscopias analisadas concluímos que o cego foi alcançado em 370 doentes (92,7%), ou seja, ocorreu observação completa do cólon. Adicionalmente, em 322 (80,7%) dos doentes foi considerada haver uma preparação adequada do intestino, tendo os doentes pontuado, em média, segundo a Escala de Boston, 6,9. As restantes informações sobre as colonoscopias realizadas encontram-se na Tabela II.

Caracterização dos achados na colonoscopia

Dos achados das 399 colonoscopias realizadas, destaca-se a deteção de 17 CCR (4,3%) sendo que 9 dos 17 CCR detetados se encontravam no cólon esquerdo. De realçar, que 130 doentes (32,6%) tinham adenomas de alto risco e 76 (19,1%) tinham adenomas de baixo risco. Detetou-se uma média de 1,3 pólipos por doente. As colonoscopias sem alterações ocorreram em 135 doentes (33,8%). Os dados estão registados na Tabela III.

Caracterização dos pólipos detetados

Foram avaliadas as características dos 3 pólipos de maior risco em cada doente, nomeadamente quanto à sua localização, morfologia e histologia. Esta avaliação está apresentada na tabela IV.

Foram avaliados no total 367 pólipos, dos quais 137 (34%) tinham, aquando do momento da polipectomia, dimensões iguais ou superiores a 10mm. E, relativamente à histologia, 64 (15,9%) eram adenomas com alto grau de displasia.

Apenas 10 pólipos (3%) tinham histologia serrada.

Estudo do risco para CCR e adenomas de alto risco

A Tabela V mostra-nos dados relativos à associação entre características sociodemográficas do doente e ocorrência de achados malignos e pré-malignos na colonoscopia (CCR, adenomas de alto risco e adenomas de baixo risco).

Na regressão logística multivariável, avaliou-se o impacto destas variáveis, e concluiu-se que o risco de doença na faixa etária 65-75 é 3,4 vezes superior – aproximadamente - quando comparado com a faixa etária que inclui os doentes com idades inferiores (OR=3,365, IC 2,190-5,169, p value < 0,001). Na presente amostra, o sexo feminino tem um risco de cerca de 2 vezes superior ao do sexo masculino (OR= 2,113, 1,377-3,244, p value <0,001). Quanto às restantes variáveis (Tabagismo, Colonoscopia anterior e antecedentes de pólipos) não se mostraram estatisticamente relevantes.

Na análise univariável, destacar que esta revela que os doentes sem colonoscopia anterior têm um risco 1,8 vezes superior em relação aos indivíduos que tinham estudo endoscópico por colonoscopia anteriormente.

Avaliação do intervalo de tempo da realização da PSOF e a data da realização da colonoscopia

O tempo médio, em dias, entre a realização da PSOF e a realização da colonoscopia foi de 87,7 dias.

O gráfico 3 demonstra que a maioria dos CCR e dos adenomas de alto risco foram detetados no período dos 60 aos 90 dias, não se tendo verificado aumento no número de doentes com CCR e adenomas de alto risco com o aumento do tempo, em dias, entre a realização da PSOF e a colonoscopia.

Discussão

O presente trabalho consistiu numa avaliação retrospectiva dos achados das colonoscopias realizadas na sequência de PSOF positiva, no CHUP. Foram avaliadas 399 colonoscopias.

Nesta amostra, verificou-se que 35 (8,1%) dos doentes convocados para colonoscopia (após PSOF positiva) não compareceram, sendo que 51,4% eram homens. O rastreio do CCR actualmente instituído baseia-se essencialmente em dois momentos, a realização da PSOF e subsequente colonoscopia, sendo diferentes as taxas de adesão a cada um dos exames. Segundo dados do relatório da DGS “Avaliação e monitorização dos rastreios oncológicos organizados de base populacional | 2019/2020”, em 2020, em Portugal, registou-se uma taxa de adesão à PSOF de 40,6% - foram enviados 216936 kits PSOF, tendo sido recebidos 88028 kits com material biológico. Relativamente à colonoscopia, verificou-se uma taxa de adesão ao exame de 39,5% - dos 4887 doentes com PSOF positiva, 1930 realizaram o exame endoscópico. Neste contexto, a taxa de comparência da amostra considerada, ainda que se desconheça o número de doentes que recusou a marcação do exame, é positiva.

Apesar deste trabalho não ter como objetivo a avaliação da adesão ao rastreio, é de extrema importância a sua avaliação no sentido da implementação de estratégias eficazes na sua otimização. No futuro, será determinante conhecer mais detalhamento a população não rastreada e perceber de que forma a participação dos doentes é influenciada por variáveis pessoais, como a idade, o sexo, as habilitações académicas, o estado civil, a localização geográfica e o estatuto socioeconómico. Todas elas influenciam o nível de conhecimento acerca da doença, a perceção da sua gravidade e consequentemente os comportamentos que o indivíduo toma em relação à mesma.⁷⁹

Vários estudos demonstram a influência positiva do grau de educação e do nível de rendimentos na adesão aos rastreios e na escolha do método de rastreio⁸⁰. Em Portugal, apenas a idade e o facto de “ter apenas o nível básico de escolaridade” foram efetivamente associados à adesão aos rastreios. Relativamente aos outros fatores referidos, a relação não é clara. Há necessidade de serem realizados estudos neste campo de forma a gerar informação que contribua para o planeamento de estratégias de intervenção nesta área e para o atingimento de um dos objetivos DGS no âmbito dos rastreios oncológicos: “Monitorizar e estudar assimetrias (...) para objetivar causas e identificar eventuais pontos de intervenção”.

De uma forma geral, sabe-se que a literatura nacional neste âmbito é escassa - pelo que se devem pensar medidas para aumentar a literacia em saúde da população, por meio de campanhas de educação, motivação e através da promoção da adesão ao rastreio com esclarecimento e desmistificação de medos e receios, nomeadamente acerca da colonoscopia e polipectomia.⁸¹

O tempo médio, em dias, entre a realização da PSOF e a realização da colonoscopia foi, de 87,7 dias. Actualmente, sendo o período recomendado de 30 dias, vemos que a média da amostra analisada foi superior em 57,7 dias ao tempo recomendado. Devemos, no entanto, ter em consideração na análise deste parâmetro a interferência da pandemia por SARS-COV2 na capacidade de resposta do Sistema Nacional de Saúde (SNS). A mobilização dos recursos humanos e técnicos do SNS para o combate à pandemia, afetou de forma transversal o acesso aos cuidados de saúde, nomeadamente aos programas nacionais de rastreio oncológico.

A importância do intervalo de tempo que separa o exame primário de rastreio e a realização da colonoscopia prende-se com o carácter evolutivo, em dimensão e grau de displasia, das lesões. Um estudo conduzido por Manuel Zorzi e colegas, em que se avaliaram 111,423 pessoas com PSOF positiva entre janeiro de 2004 e setembro de 2017, demonstrou que os indivíduos que realizaram a colonoscopia de seguimento mais de 270 dias após a PSOF eram mais frequentemente diagnosticados com CCR do que os doentes que fizeram o exame em menos de 180 dias. Demonstrou ainda que indivíduos que não fizeram a colonoscopia de seguimento tinham 2 vezes mais risco de morrer devido a CCR num intervalo de tempo de 10 anos⁸². Apesar da média apresentada na nossa amostra, não se verificou uma tendência de aumento do número de CCR com o aumento do número de dias entre a realização dos dois exames.

Relativamente a parâmetros de qualidade do exame endoscópico, 322 dos doentes (80,7%) apresentaram uma preparação intestinal adequada. Este parâmetro influencia directamente a percentagem de colonoscopias com atingimento do cego, mas também a taxa de deteção de adenomas (TDA). Para além disto, exames endoscópicos em doentes com preparação intestinal inadequada condicionam custos económicos relativos mais elevados relacionados com a repetição do exame ou com meios diagnósticos alternativos. Adicionalmente, o atingimento do cego foi cumprido em 370 das 399 colonoscopias realizadas (92,7%). A importância deste indicador de qualidade prende-se com o facto da colonoscopia se destacar de outros métodos de rastreio por ser o exame de eleição para observação do cólon direito e do cego. As guidelines da ESGE recomendam que, num determinado centro endoscópico, este segmento seja atingido em pelo menos 90% dos exames realizados. Desta forma, podemos considerar satisfatória a percentagem de colonoscopias completas.⁸³

Uma questão que carece de análise é a percentagem de colonoscopias sem alterações - o que se verificou em 135 dos doentes (33,8%). Segundo o relatório da DGS “Avaliação e monitorização dos rastreios oncológicos organizados de base populacional | 2019/2020”, publicado em 2021, cerca de 66,2% das colonoscopias realizadas em Portugal Continental e Região autónoma dos Açores em 2020 foram negativas. Para minimizar esta percentagem de doentes que foram sujeitos a exames invasivos, realização de PSOF nos primeiros 5 anos após colonoscopia de alta qualidade não está indicada, dada a maior probabilidade de falsos positivos na PSOF ⁸⁴. Verificamos na nossa análise que alguns doentes tinham colonoscopias prévias, o que pode indicar falta de critério na realização de PSOF.

Em oposição, em 41 doentes (10,3%) foram encontrados achados não pré-malignos ou malignos e em 223 dos doentes (55,9%) avaliados foram encontrados adenomas de alto ou baixo grau ou CCR. A TDA relaciona-se diretamente com a taxa de cancros de intervalo (cancros diagnosticados antes da data proposta para a próxima colonoscopia de controlo) e o risco de morte por CCR. Destaca-se o estudo de Kaminski *et al.*, desenvolvido na Polónia, em que foram avaliadas 146860 colonoscopias realizadas por 294 endoscopistas, e foram comparadas as TDA dos diferentes profissionais. Concluiu-se que TDA superiores são um fator protetor mais forte relativamente a CCR de intervalo (OR 0.63, IC 95% 0.45–0.88; P=0.006 vs OR 0.27, IC 95% 0.12–0.63; P=0.003) e à morte por CCR (OR 0.50, IC 95% 0.27–0.95; P=0.035 vs OR 0.18, IC 95% 0.06–0.56; P=0.003) comparativamente a TDA menos elevadas ⁸⁵. Foi demonstrado que por cada aumento percentual na TDA, verifica-se um decréscimo de 3% no risco de CCR. ⁸⁶

Por este motivo, a TDA é um parâmetro de qualidade do exame endoscópico e é fundamental para a auditoria da qualidade das colonoscopias. Através do aprimoramento constante dos critérios de qualidade, da facilitação do processo de registo através de listas de verificação de segurança, da certificação de programas de relatórios endoscópicos e de ações formativas nas equipas espera-se o aumento das TDA.

O cumprimento rigoroso dos parâmetros de qualidade supramencionados é determinante para a realização de uma colonoscopia de qualidade, assim como o investimento em inovações tecnológicas - através de variações metodológicas da colonoscopia, da melhoria da imagem endoscópica (Imagem HD, Cromoendoscopia eletrónica), da aquisição periódica e do estudo de potenciais novos endoscópios e acessórios. Este exame é o principal gerador de indicadores imediatos relacionáveis com o resultado último de prevenção de morte por cancro ^{87 88}.

Em relação aos achados das colonoscopias, 130 (32,6%) dos doentes revelaram a presença de adenomas de alto risco na colonoscopia e 76 (19,1%) de adenomas de baixo risco. Estes achados têm valores preventivos diferentes pois estão associados a riscos diferentes de desenvolvimento de CCR. Num estudo, em que foram considerados os achados de cerca de 15935

colonoscopias, tendo sido realizado um follow-up a estes doentes cerca de 13 anos depois, concluiu-se que os doentes com adenomas de alto risco tinham um risco de CCR e de morte por CCR significativamente superior - 2,7 e 2,6 vezes superior, respectivamente - em comparação com indivíduos sem adenomas detetados. No entanto, não se registou diferenças significativas entre doentes com adenomas de baixo risco e doentes sem qualquer alteração na colonoscopia.⁸⁹

Não só a histologia, mas também o número e tamanho dos pólipos inferem com o risco de desenvolvimento de CCR e diagnóstico de adenomas metacrónicos. O tamanho e grau de displasia estão amplamente relacionados - os pólipos de maior tamanho mais frequentemente apresentam alto grau de displasia ou mesmo adenocarcinoma. Cerca de 20 a 30% dos pólipos com > 1 cm apresentam ao diagnóstico displasia de alto grau enquanto que apenas 1 a 2% dos adenomas pequenos (<5mm) e 7 a 12% dos adenomas de tamanho intermédio (5 a 10mm) apresentam displasia de alto grau.^{90 91 92}

Na nossa amostra, 34,1% dos pólipos tinham dimensões iguais ou superiores a 10mm. Se tivermos em conta que lesões com estas características representam lesões com maior risco de evolução para CCR - cerca de 2,5% aos 5 anos e 10% aos 10 anos - compreendemos o potencial do exame e da colheita de amostra biológica imediata.^{93 94}

Relativamente ao número de pólipos, nesta amostra, em média, foram detetados 1,3 adenomas por doente. A multiplicidade de adenomas detetados na colonoscopia aumenta o risco de CCR, estando associada a um aumento da taxa de deteção de adenocarcinomas. No entanto, esta correlação só está comprovada até aos 5 pólipos, atingindo-se um plateau aos 5 ou mais pólipos⁹⁵. Ter em atenção, contudo, que se existirem mais de 10 adenomas, independentemente do seu tamanho ou histologia, os doentes deverão realizar colonoscopia a cada 3 anos e ser seguidos em consulta de aconselhamento genético dada a possibilidade de se tratar de síndrome hereditária.⁹⁶

Dos 367 pólipos avaliados, 10 (3%) tinham histologia serreada. Estes pólipos estão associadas a risco aumentado de desenvolvimento de lesões metacrónicas ou CCR, principalmente, se lesões múltiplas, de grandes dimensões ou com histologia desfavorável. Num estudo de base populacional, em que foram avaliadas as colonoscopias de 12.955 doentes, concluiu-se que após a ressecção de um pólipo serreado com ≥ 10 mm, o risco de desenvolver CCR era 4,2 vezes superior comparativamente ao da população em geral⁹⁷. Pelo seu potencial de malignidade, as guidelines da ESGE determinam que todos os doentes com pólipos serreados tradicionais ou pólipos serreados maiores do que 10mm (com ou sem displasia) ou com displasia (independentemente do tamanho), devem ser vigiados por meio de colonoscopia após 3 anos.

Ainda sobre a histologia dos pólipos, dos 367 avaliados, 48 (13,1%) eram hiperplásicos. De referir que os pólipos hiperplásicos caracterizam-se pelas suas pequenas dimensões, estando normalmente localizados na porção terminal do cólon (reto e sigmóide), e apresentam muito baixo risco de transformação maligna, pelo que na maioria dos casos não requerem tratamento. Apesar de a maioria dos estudos não contemplar os pólipos hiperplásicos aquando da determinação de sobrevivência pós polipectomia, o seu significado clínico e potencial neoplásico no cólon direito ainda não se encontra totalmente bem definido. ⁹⁸

Relativamente à análise de risco de CCR, de realçar o facto da análise multivariável demonstrar risco elevado para achados malignos ou pré-malignos associado à faixa etária mais elevada (risco cerca de 3,4 vezes superior) e ao sexo feminino (com risco cerca 2 vezes superior ao do sexo masculino). A maioria dos estudos, associa o sexo masculino a um risco acrescido deste tipo de achados. Devemos ter em conta que para além da amostra acrescida, seria interessante estudar a presença concomitante de outros possíveis factores de risco como o IMC, a história pessoal oncológica, a concomitância com outras patologias desde gastrointestinais (colite ulcerosa, por exemplo) a outras (por exemplo, diabetes). Teria sido expectável que o tabaco se tivesse mostrado um factor de risco para o diagnóstico de achados malignos e pré-malignos durante a colonoscopia. Mas para além do tamanho reduzido da amostra, seria importante estudar as Unidades de Maço Ano (UMA) de cada um dos doentes. Seria interessante explorar outras variáveis, principalmente sociodemográficas, como o nível de escolaridade, o nível de rendimentos, entre outras.

Pelo aqui exposto, isto é, pelo potencial informativo e consequentemente preventivo que os achados da colonoscopias fornecem, torna-se crucial o correto seguimento dos doentes após a realização do exame. O programa de rastreio necessita de constantes actualizações e investimento para aumentar a sua taxa de sucesso - preventivo e curativo - com medidas logísticas, tecnológicas e de encaminhamento do doentes.

Apêndice I – Tabelas

Tabela I. Características da população submetida a colonoscopia (N=399)

Características	N (%)
Sexo feminino	207 (47,7%)
Idade (anos)	
50-55	76 (17,5%)
56-60	70 (16,1%)
61-65	105 (26,3%)
66-70	93 (21,4%)
71-75	55 (13,8%)
Tabagismo	153 (38,3%)
Colonoscopia anterior	47 (11,8%)
Antecedentes de pólipos	8 (2,0%)
Características	Média (DP)
Idade (anos) , média (DP*)	62,7 (6,45)
Legenda: DP – desvio padrão	

Tabela II. Características das colonoscopias realizadas (N=399)

Parâmetros avaliados	Média (DP)
Escala de Boston colon direito, média (DP)	2,3 (0,69)
Escala de Boston colon transversal, média (DP)	2,4 (0,65)
Escala de Boston colon esquerdo, média (DP)	2,4 (0,65)
Escala de Boston global, média (DP)	6,9 (1,93)
Tempo de retirada, média (DP)	9,75 (5,41)
Legenda: DP – desvio padrão	
Parâmetros avaliados	N(%)
Preparação adequada	322 (80,7%)
Atingimento do cego	370 (92,7%)

Tabela III. Achados das colonoscopias realizadas (N=399)

Achados na colonoscopia	N(%)
CCR	17 (4,3%)
CCR cólon direito	7 (1,8%)
CCR cólon transverso	1 (0,3%)
CCR cólon esquerdo	9 (2,3%)
Adenomas de alto risco	130 (32,6%)
Adenomas de baixo risco	76 (19,1%)
Outros achados*	41 (10,3%)
Colonoscopia sem alterações	135 (33,8%)
Achados na colonoscopia	Média (DP)
Número de pólipos detectados por doente, média (DP)	1,3 (1,9)
Legenda: DP – desvio padrão	
*Outros achados que incluem alterações não pré-malignas ou malignas	

Tabela IV. Caracterização dos pólipos detetados

Características dos pólipos detetados	N(%)
Localização	
Cego	9 (2,5%)
Cólon ascendente	26 (7,1%)
Ângulo hepático	19 (5,2%)
Cólon transverso	34 (9,3%)
Cólon descendente	43 (11,7%)
Cólon sigmóide	197 (53,7%)
Reto	39 (10,6%)
Morfologia	
Séssil/plano	265 (72,2%)
Semipediculado	57 (15,5%)
Pediculado	45 (12,3%)
Tamanho	
<5mm	107 (29,2%)

6-9mm	135 (36,8%)
10-14mm	74 (20,2%)
15-19mm	21 (5,7%)
>20mm	30 (8,2%)
Classificação histológica	
Adenoma com displasia de baixo grau	248 (67,6%)
Adenoma com displasia de alto grau	61 (16,6%)
Serreado sem displasia	7 (1,9%)
Serreado com displasia	2 (0,5%)
Adenoma serrado tradicional	1 (0,3%)
Hiperplásico	48 (13,1%)

Tabela VI. Associação entre características sociodemográficas do doente e ocorrência de achados malignos e pré-malignos na colonoscopia (CCR, adenomas de alto risco e adenomas de baixo risco)

Factores estudados	Análise Univariável		Análise Multivariável	
	OR (IC 95%)	P value	OR (95%CI)	P value
Idade (65-75 vs. 50-64)	0,30 (0,20-0,46)	<0,001	3,37 (2,19-5,17)	<0,001
Sexo (Feminino vs. Masculino)	2,03 (1,36-3,03)	<0,001	2,11 (1,38-3,24)	<0,001
Fumador (Sim vs. Não)	0,55 (0,35-0,87)	0,011	0,67 (0,41-1,10)	0,111
Colonoscopia prévia (Não vs Sim)	1,80 (0,94-3,44)	0,076	0,73 (0,35-1,51)	0,393
Antecedentes de pólipos (Sim vs. Não)	5,67 (0,69-46,6)	0,106	0,26 (0,03-2,50)	0,241

Apêndice II – Figuras e gráficos

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages

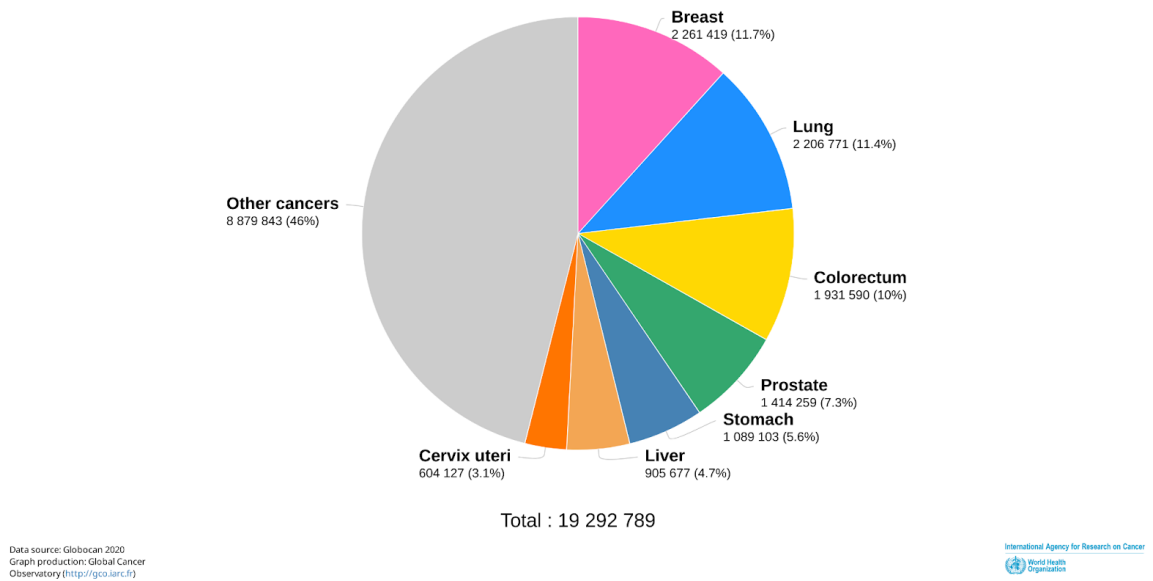


Figura 1 - Número estimado de novos casos em 2020, em todo o mundo, ambos os sexos em todas as idades

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, males, all ages

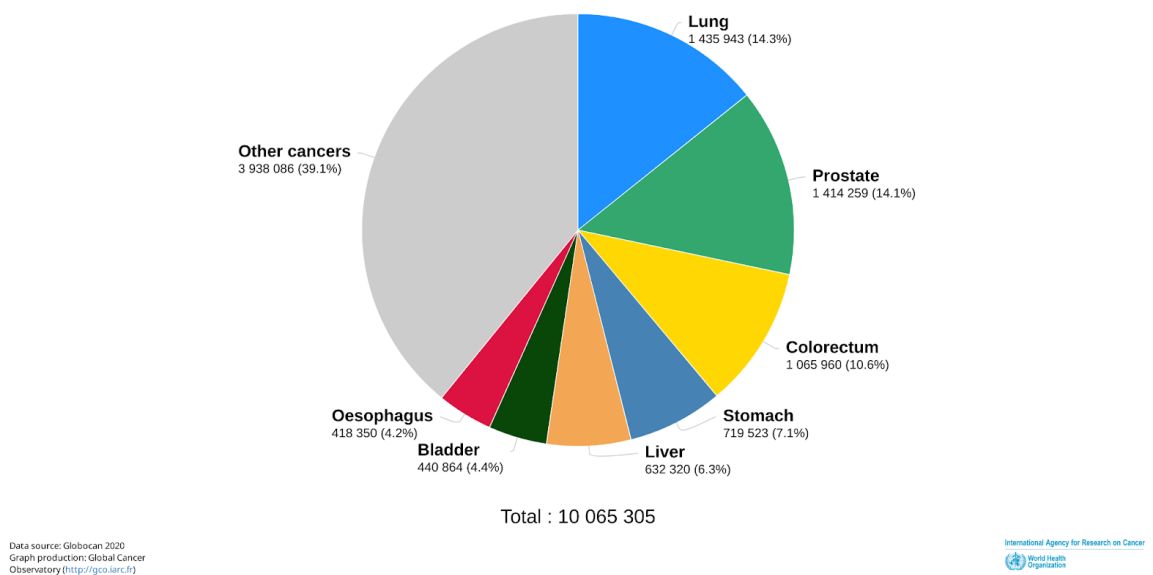


Figura 2 - Número estimado de novos casos em 2020 em todo o mundo em homens de todas as idades

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

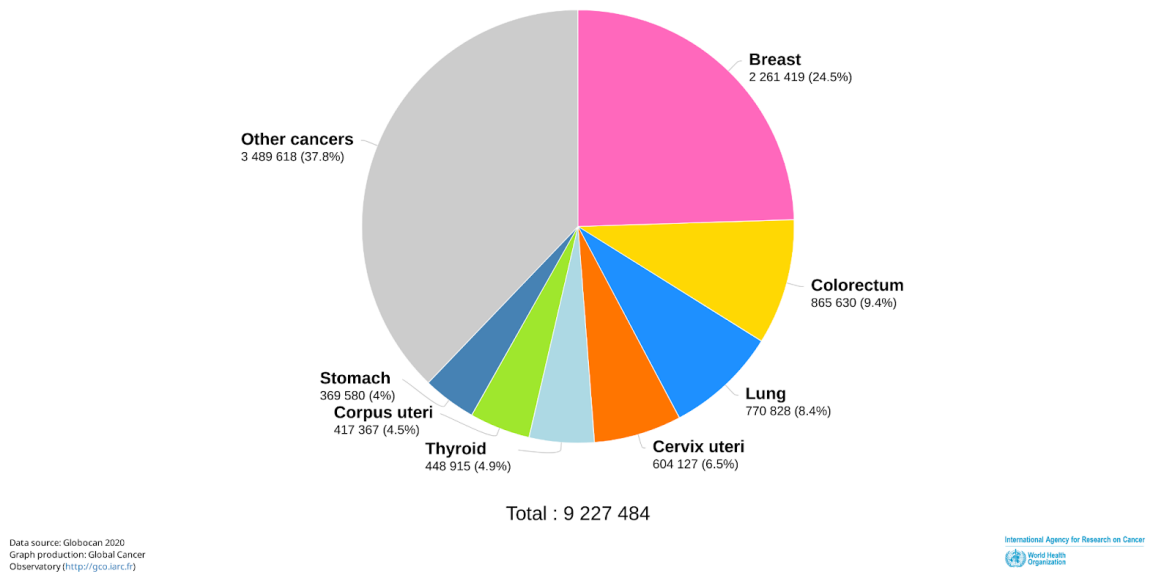


Figura 3 - Número estimado de novos casos em 2020 em todo o mundo, em mulheres de todas as idades.

Estimated number of new cases in 2020, Portugal, both sexes, all ages

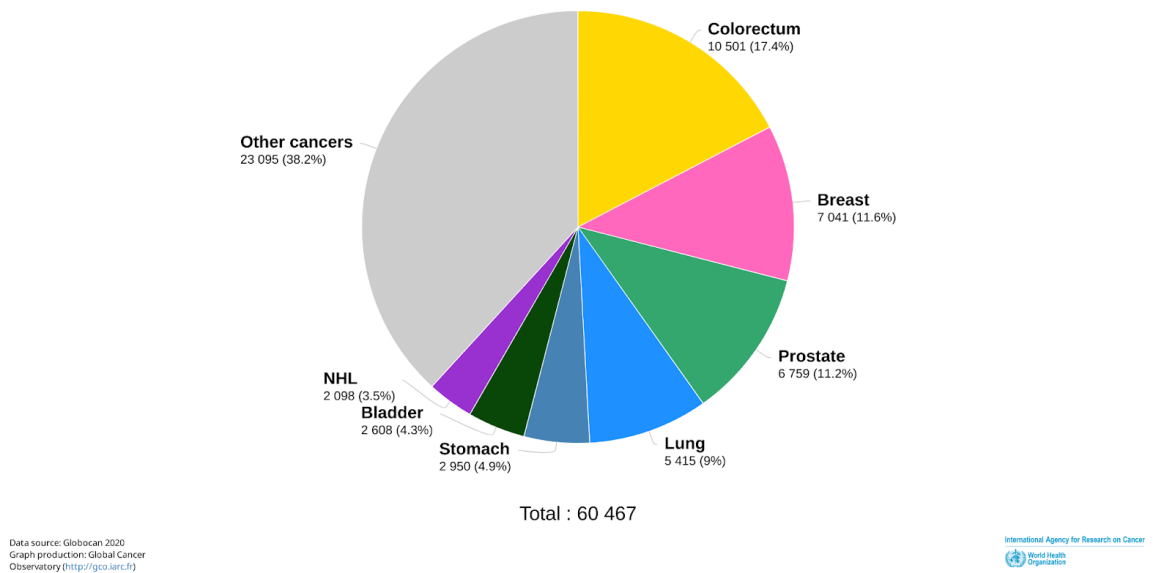


Figura 4 - Número estimado de novos casos em 2020, em Portugal, em ambos os sexos em todas as idades.

**Gráfico 12. Taxas de cobertura geográfica e de adesão
no âmbito do Rastreio do Cancro do Cólon e Reto**

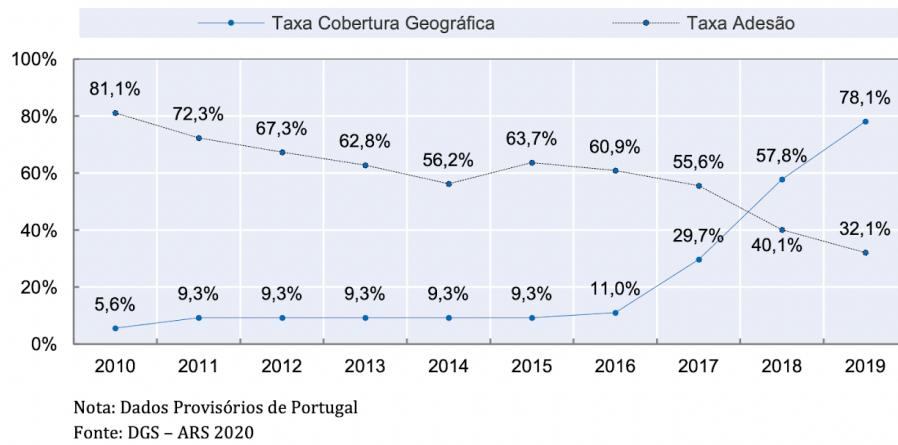


Gráfico 1 - Taxas de cobertura geográfica e de adesão no âmbito do rastreio do cancro do cólon e recto (retirado)

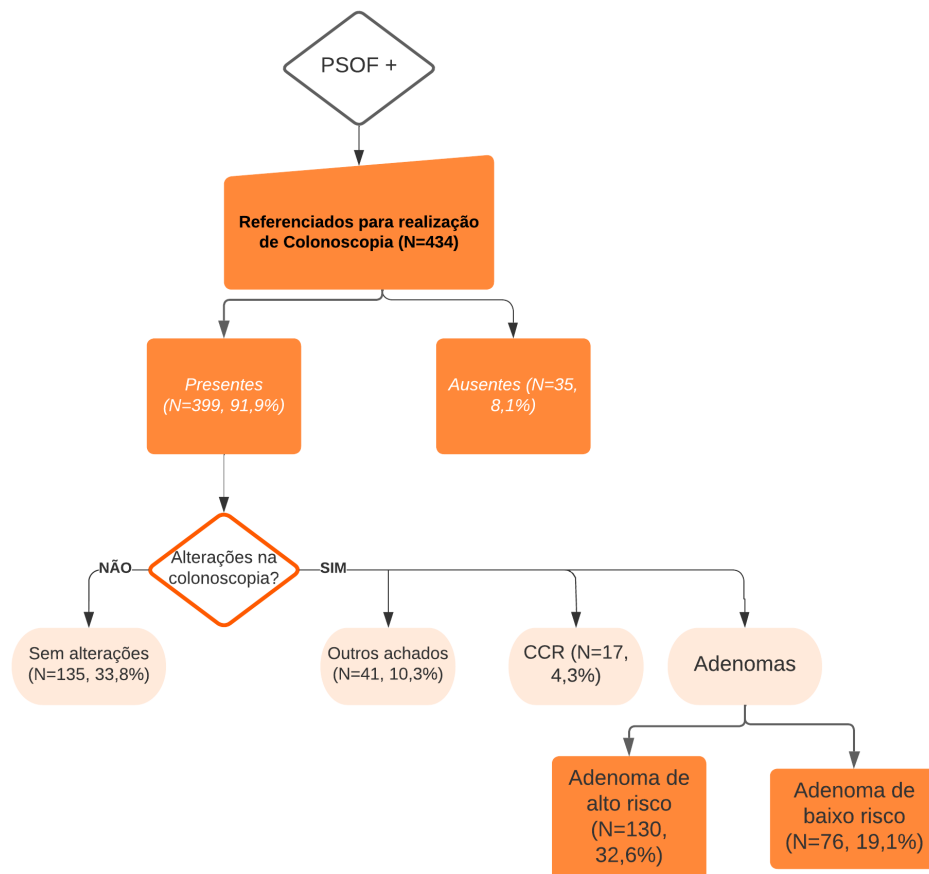


Gráfico 2 - Fluxograma de seguimento dos doentes com PSOF + (N=399)

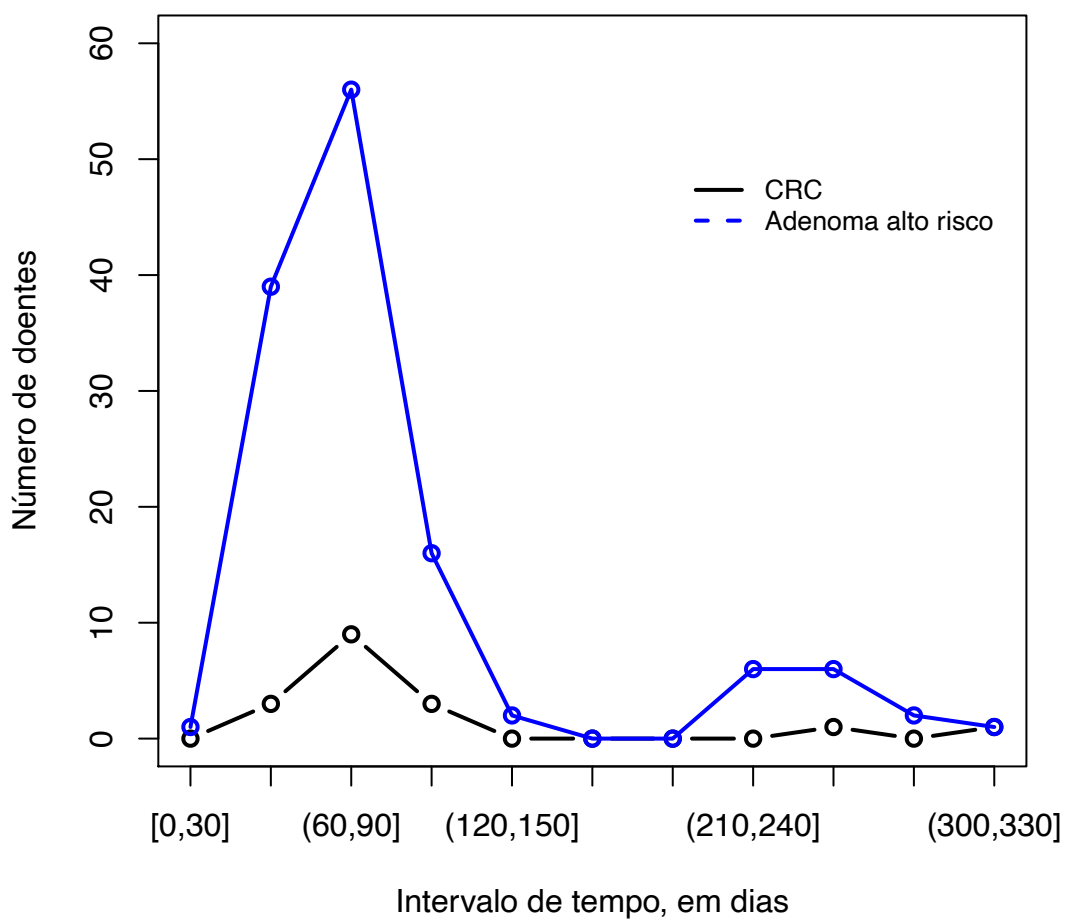


Gráfico 3 – Relação entre o tempo entre a realização da PSOF (data da PSOF) e data da realização da colonoscopia e o número de CCR e de adenomas de alto risco encontrados.

Referências

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta: American Cancer Society; 2020
2. Schrijvers D, Aapro M, Zakotnik B, Audisio R, van Halteren H, Hurria A. ESMO handbook of cancer in the senior patient. ESMO Handb Cancer Sr Patient. 2010;iii–193.
3. Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2017. Lisboa: DGS; 2017. <http://hdl.handle.net/10400.26/22531>
4. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Informação e Análise A Saúde dos Portugueses 2016 ISSN: 2183-5888, <http://hdl.handle.net/10400.26/18278>
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Health Division. Health at a Glance: Europe 2018. Paris: OECD; 2018.
6. Instituto Nacional de Estatística (INE). Causas de morte 2016. Lisboa: INE; 2018.
7. Instituto Nacional de Estatística (INE). Estatísticas da Saúde 2016. Lisboa: INE; 2018.
8. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
9. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015; 1:505.
10. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. World Journal of Gastroenterology. 2007;13(28):3784.
11. Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition. Volume 1. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011. p. 768-74.
12. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. The Lancet. 2010;375(9719):1030-47.
13. Kanthan R, Senger J-L, Kanthan SC. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. Pathology research international. 2012.
14. Kanthan R, Senger J-L, Kanthan SC. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. Pathology research international. 2012.
15. Berg M, Søreide K. Genetic and epigenetic traits as biomarkers in colorectal cancer. International journal of molecular sciences. 2011;12(12):9426-39.
16. Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular basis of colorectal cancer. New England Journal of Medicine. 2009;361(25):2449-60.
17. Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Molecular basis of colorectal cancer: towards an individualized management. Rev Esp Enferm Dig. 2011;103(1):29-35.
18. Esteves S, Poc FC. O cancro colorretal e o rastreio : conhecimentos e atitudes dos portugueses. Jornal Português de Gastroenterologia. Porto (Portugal) 2012;19(3):118– 25.
19. Labianca R, Beretta GD et al. Colon Cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2010;74:106-133.
20. Haggard FA, Boushey RP, Ph D. Colorectal Cancer Epidemiology : Incidence , Mortality , Survival , and Risk Factors. Clinics in colon and rectal surgery.[Online book] New York 2009;6(212):191–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796096/pdf/ccrs22191.pdf>

- ²¹ Herráiz M, Muñoz-Navas M. Recognition and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Rev Esp Enferm Dig*; 2009;101(2):125-132.
- ²² Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Med J*;2009;127(1):46-51.
- ²³ Ahnen DJ, Axell L. Clinical features and diagnosis of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). UpToDate 2009.
- ²⁴ Carneiro FC, Valentin MD, Ferreira O, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch syndrome : a review. *São Paulo Medical Journal*. 2009;127(1):46–51.
- ²⁵ 26.Campo, CSTF. Síndrome de Lynch - Abordagem clínica. Coimbra (Portugal). 2009. Dissertação de Mestrado.
- ²⁶ Ibrahim A, Barnes DR, Dunlop J, Barrowdale D, Antoniou AC, Berg JN (2014) Attenuated familial adenomatous polyposis manifests as autosomal dominant late-onset colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 22(11):1330–1333.
- ²⁷ Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(4):925-43.
- ²⁸ Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer*. 2002;98(2):241-56.
- ²⁹ Zhivotovskiy AS, Kutikhin AG, Azanov AZ, Yuzhalin AE, Magarill YA, Brusina EB. Colorectal cancer risk factors among the population of South-East Siberia: A case- control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(10):5183-8.
- ³⁰ Segnan, N.; Patnick J. e Von Larsa, L. (2010). *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis*. First Edition, Publications Office of the European Union. Luxembourg.
- ³¹ Oliveira SE, Machado I, Barros M. Diabetes mellitus e o cancro colorretal : uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2016;102–8.
- ³² Almeida MCC de. Adesão ao Rastreio do Cancro Colorretal -Conhecimentos, Atitudes, Comportamentos e Informação. Guarda (Portugal) 2018. Dissertação de Mestrado.
- ³³ .Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International journal of cancer*. 2009;125(1):171-80.
- ³⁴ Armesj, F., Agustin M. e Clifford, K. Y. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005; 18: 133-140.
- ³⁵ Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
- ³⁶ Sinais de Alerta - Cancro do Cólon e do Recto : Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-colon-e-do-recto-sinais-de-alerta/>
- ³⁷ Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(3):378
- ³⁸ Melo M, Braga R. Rastreio do cancro do cólon e do recto. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2003;19(5):471–82.

- ³⁹ Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):191.
- ⁴⁰ Forjaz G. Conhecer o cancro: Cancro colo-retal: uma doença dos países industrializados. *Correio dos açores*;2009 (Maio).
- ⁴¹ Murphy ME. Cancro Colorretal. In: Shirley EO ed. *Enfermagem em oncologia*. 3a ed. Loures: Lusociência;2000.
- ⁴² Lee, J. E., & Chan, A. T. (2011). Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology*, 141(1), 16–20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.05.020>
- ⁴³ Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17;104(20):1548-61. doi: 10.1093/jnci/djs354. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22914790.
- ⁴⁴ Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(26):1960-8.
- ⁴⁵ Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan R, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. 2010.
- ⁴⁶ Rothwell, P. M., Fowkes, F. G., Belch, J. F., Ogawa, H., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet (London, England)*, 377(9759), 31–41.
- ⁴⁷ Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2010). Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet (London, England)*, 376(9754), 1741–1750.
- ⁴⁸ Baron, A. et al. (2003). A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 348, pp. 891–899.
- ⁴⁹ Miranda, N. e Portugal, C. (2015). Relatório 2015 – Avaliação e Monitorização dos Rastreios Oncológicos Organizados de Base Populacional de Portugal Continental. DGS. Lisboa
- ⁵⁰ Portugal. Ministério da Saúde. Despacho n.o 4808/2013. Diário da República. 8 de abril de 2013; 2.a série, n.o 68:11467.
- ⁵¹ Commission of the European Communities. Report from the commission to the council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Brussels, 22.12.2008; 882 final. 2008.
- ⁵² Guerreiro H. Rastreio do Carcinoma do Cólon e do Recto. *Jornal Português de Gastreenterologia*;2003;10:198-199.
- ⁵³ Levin TR, Corley DA, Jensen CD, et al. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community- based population. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1383-1391.e1385.
- ⁵⁴ Cummings LC, Cooper GS, editors. Colorectal cancer screening: update for 2011. *Seminars in oncology*; 2011: Elsevier.
- ⁵⁵ Lee J, Liles E, Bent S. Accuracy of Fecal Immunochemical test for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*;2014;160(3):170- 18.
- ⁵⁶ Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition— Introduction;2012;Endoscopy 44 Suppl 3.

- ⁵⁷ 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 Sep;147(3):628-636.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.008. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24937264.
- ⁵⁸ Elizabeth D, Oca M De, Elsy ID, García V, Pedroso GN, Jorge II, et al. La sigmoidoscopia : una alternativa útil para la pesquisa del cáncer colorrectal Sigmoidoscopy : A useful alternative for colorectal cancer screening. *Revista Cubana de Medicina*. 2013; [Cited 2020 Jan]. 52(3):197–208. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v52n3/med06313.pdf>
- ⁵⁹ Boyle P, Langman JS. *Epidemiology*. Bmj. 2000;321(7264):805.
- ⁶⁰ T. Gago, AM.Vaz, P. Queiróz, J.Roseira, AC.Cunha, AC. Araújo, A, Ramos, P.Caldeira HG. Pólipos colo-rectais e sua importância clínica Colorectal polyps and their clinical relevance. *Revista Portuguesa de Coloproctologia*. 2017;50–60. [Cited 2020 Jan]. Available from: https://www.spcoloprocto.org/uploads/05b_artigo_revisao_vol14_n2_2017.pdf
- ⁶¹ Sutton, R A, Gautam M, Burke, C A. Colorectal cancer screening : Choosing the right test. *Clinical Journal of Medicine*. 2019;385–92.
- ⁶² Visovan II, Tanțău M, Pascu O, Ciobanu L, Tanțău A. The role of narrow band imaging in colorectal polyp detection. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017 May;17(2):152-158.
- ⁶³ Cavlina M, Rustemovic N. Advances in endoscopic diagnosis of colorectal cancer. *Rad 530. Medical Sciences*. 2017;44:55-65.
- ⁶⁴ Fujiya M, Kohgo Y. Image-enhanced endoscopy for the diagnosis of colon neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013 January;77(1):111-118.
- ⁶⁵ Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto – Normas de Orientação Clínica [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://nocs.pt/rastreio-oportunistico-cancro-colon-e-reto/>
- ⁶⁶ Miranda N, Portugal C, Dinis A, Loureiro F, Tavares F, Correia FH, et al. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas - Relatório 2014. Direção Geral de Saúde. 2015.
- ⁶⁷ Portugal. Direção-Geral da Saúde.Direção de Serviços de Informação e Análise A Saúde dos Portugueses 2016 ISSN: 2183-5888
- ⁶⁸ Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, *Despacho 8254/2017*. 2017, Governo de Portugal: Diário da República. p. 20788-9.
- ⁶⁹ Ministério da Saúde. Alto Comissariado da Saúde. Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas. Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010.
- ⁷⁰ Plano Oncológico Nacional 2001-2005. Diário da República – I Série-B, no190 – 17/8/2001:5241-7.
- ⁷¹ Ministério da Saúde. Alto Comissariado da Saúde. Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas. Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010.
- ⁷² Camões MJDGS. Prevenção do cancro colorretal. Faculdade de Medicina- Universidade de Coimbra; Coimbra (Portugal). 2016. Dissertação de Mestrado.
- ⁷³ DGS. Rastreio do Cancro Colo Retal. Lisboa (Portugal) 10/02/2018. [Cited 2019 Jan]. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/rastreio-do-cancro-colo-rectal.aspx>
- ⁷⁴ Miranda N, Gonçalves MB. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2017. Direção-Geral da Saúde. 2017 [Internet]. [Cited 2019 Fev]. Available from: <https://www.dgs.pt>
- ⁷⁵ Direção Geral da Saúde. Portugal – Doenças oncológicas em números – 2020

- ⁷⁶ Martins C, Azevedo LF, Ribeiro O, Sá L, Santos P, Couto L, et al. A Population- Based Nationwide Cross-Sectional Study on Preventive Health Services Utilization in Portugal - What Services (and Frequencies) Are Deemed Necessary by Patients?. *PLoS ONE* 2013; 8(11):e81256.
- ⁷⁷ Randel KR, Botteri E, Romstad KMK, Frigstad SO, Bretthauer M, Hoff G, de Lange T, Holme Ø. Effects of Oral Anticoagulants and Aspirin on Performance of Fecal Immunochemical Tests in Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1642-1649.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.040. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30689972.
- ⁷⁸ Chaves Marques S: The Boston Bowel Preparation Scale: Is It Already Being Used? *GE Port J Gastroenterol* 2018;25:219-221. doi: 10.1159/000486805
- ⁷⁹ Martínez, M. E., Baron, J. A., Lieberman, D. A., Schatzkin, A., Lanza, E., Winawer, S. J., Zauber, A. G., Jiang, R., Ahnen, D. J., Bond, J. H., Church, T. R., Robertson, D. J., Smith-Warner, S. A., Jacobs, E. T., Alberts, D. S., & Greenberg, E. R. (2009). A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*, 136(3), 832–841. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.007>
- ⁸⁰ Mansouri D, McMillan DC, Grant Y, Crichton EM, Horgan PG. The Impact of Age, Sex and Socioeconomic Deprivation on Outcomes in a Colorectal Cancer Screening Programme. *PLoS ONE* 2013; 8(6):e66063.
- ⁸¹ Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas – Orientações Programáticas PNDO 2012-2016. Lisboa: DGS; 2012.
- ⁸² Zorzi, M., Hassan, C., Capodaglio, G., Baracco, M., Antonelli, G., Bovo, E., & Rugge, M. (2020). Colonoscopy later than 270 days in a fecal immunochemical test-based population screening program is associated with higher prevalence of colorectal cancer. *Endoscopy*, 52(10), 871–876. <https://doi.org/10.1055/a-1159-0644>
- ⁸³ Clark, B. T., Protiva, P., Nagar, A., Imaeda, A., Ciarleglio, M. M., Deng, Y., & Laine, L. (2016). Quantification of Adequate Bowel Preparation for Screening or Surveillance Colonoscopy in Men. *Gastroenterology*, 150(2), 396–e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.041>
- ⁸⁴ European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Acessível em <https://op.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/e1ef52d8-8786-4ac4-9f91-4da2261ee535>
- ⁸⁵ Kaminski, M. F., Wieszczyn, P., Rupinski, M., Wojciechowska, U., Didkowska, J., Kraszewska, E., Kobiela, J., Franczyk, R., Rupinska, M., Kocot, B., Chaber-Ciopinska, A., Pachlewski, J., Polkowski, M., & Regula, J. (2017). Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death. *Gastroenterology*, 153(1), 98–105. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.006>
- ⁸⁶ Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370:1298-306. 10.1056/NEJMoa1309086
- ⁸⁷ Kaminski, M.F., et al., Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*, 2017. 49(4): p. 378-397
- ⁸⁸ Rembacken, B., et al., Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*, 2012. 44(10): p. 957-68.
- ⁸⁹ Click, B., Pinsky, P. F., Hickey, T., Doroudi, M., & Schoen, R. E. (2018). Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*, 319(19), 2021–2031. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5809>

- ⁹⁰ Winawer, S. J., Zauber, A. G., O'Brien, M. J., Ho, M. N., Gottlieb, L., Sternberg, S. S., Waye, J. D., Bond, J., Schapiro, M., & Stewart, E. T. (1993). Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*, 328(13), 901–906. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304013281301>
- ⁹¹ Butterly, L. F., Chase, M. P., Pohl, H., & Fiarman, G. S. (2006). Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 4(3), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.021>
- ⁹² Lieberman, D., Moravec, M., Holub, J., Michaels, L., & Eisen, G. (2008). Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*, 135(4), 1100–1105. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.083>
- ⁹³ Ferlitsch M, Moss A, Hassan C. et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–297.
- ⁹⁴ Hassan C, Quintero E. Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45:842.
- ⁹⁵ Amano, T., Nishida, T., Shimakoshi, H., Shimoda, A., Osugi, N., Sugimoto, A., Takahashi, K., Mukai, K., Nakamatsu, D., Matsubara, T., Yamamoto, M., Hayashi, S., Nakajima, S., Fukui, K., & Inada, M. (2018). Number of polyps detected is a useful indicator of quality of clinical colonoscopy. *Endoscopy international open*, 6(7), E878–E884. <https://doi.org/10.1055/a-0605-3264>
- ⁹⁶ Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):191.
- ⁹⁷ Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015; 64: 929–936
- ⁹⁸ Serras, C., Ricardo, A., Morbey, A., Veloso, J., & Trindade, R. (1989). Pólipo hiperplasiogénico do cólon [Hyperplastic polyp of the colon]. *Acta medica portuguesa*, 2(4-5), 234–236.