

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Aplicabilidade da colonoscopia como método de rastreio do cancro colorretal em Portugal

José Miguel Araújo Alves Ferreira

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Orientadora

Doutora Ana Filipa Martins Ferreira Castro

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

- Artigo de Revisão Bibliográfica

Título: Aplicabilidade da colonoscopia como método de rastreio do cancro colorretal em Portugal

Autor: José Miguel Araújo Alves Ferreira¹

Orientadora: Dra. Ana Filipa Martins Ferreira Castro²

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto, CHP

¹ Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 200203552.

Endereço eletrónico: jmiguelaaferreira@hotmail.com

² Assistente Hospitalar de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António; Professora Assistente no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: anafmferreira@yahoo.com

Agradecimentos

Gostaria, antes de mais, de agradecer à Dra. Ana Castro, orientadora desta dissertação, pelo apoio, incentivo e disponibilidade demonstrados ao longo deste período e por todos os conselhos dados no sentido da sua concretização.

Aos meus pais, irmãos, sogros, cunhados e sobrinhos deixo uma palavra de agradecimento pela tolerância, compreensão, motivação em mais uma etapa, pelo incentivo sempre presente na procura da minha satisfação pessoal e profissional.

Agradeço igualmente a todos os familiares pela confiança em mim depositada, fazendo-me acreditar que era possível chegar ao fim com sucesso.

Aos meus colegas e amigos de curso, principalmente ao Pedro Rodrigues e Luís Magalhães, obrigado pelas oportunas manifestações de companheirismo e de encorajamento bem como pela partilha de conhecimentos e opiniões neste e em muitos outros assuntos.

Aos meus amigos agradeço o tempo, o sorriso e o apoio incondicional que sempre me dedicam.

O meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas que ao longo destes anos contribuíram para a minha formação académica e profissional, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Por último, à Carina, minha mulher, pelo inestimável apoio que me deu ao longo destes anos, pelo seu amor, paciência, bondade, generosidade, por estar sempre disponível para me ajudar a alcançar os objectivos a que me propus e por tudo o que representa para mim.

A todos, os meus sinceros agradecimentos.

Resumo

O cancro colorretal é a primeira causa de morte por tumor maligno em Portugal. A quase totalidade dos casos apresenta progressão lenta e uma fase benigna precursora longa, caracterizada pela presença de adenomas. A sua detecção precoce permite reduzir o risco de cancro colorretal ao evitar a progressão adenoma-carcinoma. Em Portugal, o rastreio preconizado é a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Ao longo dos anos, tem-se assistido a um aumento do número de países que utilizam a colonoscopia como método de rastreio. Esta dissertação tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre a sua utilização, enumerar as suas vantagens e desvantagens relativamente a outros métodos e identificar limitações e aspectos favoráveis à sua implementação em Portugal. A metodologia utilizada foi a pesquisa de artigos científicos em vários motores de busca na área médica (Pubmed, Science Direct e Research Gate), através das palavras-chave abaixo enumeradas e de guidelines nacionais e internacionais relativas aos programas de rastreio de cancro colorretal. A selecção dos artigos teve em consideração a data de publicação, a relevância para o tema e o factor de impacto nas áreas da Oncologia e Gastroenterologia.

Apesar da colonoscopia de rastreio ser um procedimento caro, invasivo, desconfortável e que comporta riscos, poderá apresentar vantagem relativamente a outros métodos, em termos de sobrevida, morbi-mortalidade e considerando os custos associados ao tratamento e cuidados. Relativamente a Portugal, é necessário avaliar a relação custo-benefício, acessibilidade da população ao rastreio e adesão a este procedimento. Aspectos como a capacidade técnica, percentagem de deteção de adenomas, qualidade da preparação intestinal e intervalo de tempo sem colonoscopia são outros parâmetros a avaliar. É prioritário garantir a aceitação e universalização dos métodos de rastreio como forma de reduzir a morbilidade e mortalidade do cancro colorretal.

Palavras-chave: cancro colorretal, colonoscopia de rastreio, adenoma colorretal, Portugal.

Abstract

Colorectal cancer is the leading cause of death from tumor malignancy in Portugal. Almost all cases present slow progression and a long benign precursor phase, characterized by the presence of adenomas. Early detection can reduce the risk of colorectal cancer by preventing the adenoma-carcinoma progression. In Portugal, the recommended screening is the faecal occult blood test. Over the years, an increasing number of countries started using colonoscopy as a screening method. This thesis aims to present a literature review on the use, list the advantages and disadvantages over other methods and identify limitations and favorable aspects of its implementation in Portugal. The methodology used was the research of scientific articles in various search engines in the medical field (Pubmed, Science Direct and Research Gate) through the below listed keywords and national and international guidelines concerning colorectal cancer screening programs. The selection of articles took into account the date of publication, relevance to the topic and impact factor in the areas of oncology and gastroenterology.

Although screening colonoscopy is a expensive procedure, invasive, uncomfortable, and involves risks, it may present an advantage over other methods in terms of survival, morbidity, mortality and considering the costs associated with treatment and care. In Portugal, it is necessary to evaluate the cost-effectiveness, accessibility of the population to screening and adherence to this procedure. Aspects such as technical capacity, percentage of adenomas detected, quality of bowel preparation and colonoscopy without time interval are other parameters to evaluate. It is a priority to ensure the acceptance and universal screening methods in order to reduce morbidity and mortality of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, screening colonoscopy, colorectal adenoma, Portugal

Lista de abreviaturas

APC – “Adenomatous polyposis coli”

APCS – “*Asia Pacific Colorectal screening score*”

ARS – Administração Regional de Saúde

CCR – Cancro colorretal

CDC – “*Centers for Disease Control and Prevention*”

CTC – Colonografia por tomografia computadorizada

DCC – gene “Deleted in Colorectal Carcinoma”

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EUA – Estados Unidos da América

FIT – Teste imunohistoquímico fecal

PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes

SF – Sigmoidoscopia flexível

SMAD4 – gene “Mothers against decapentaplegic homolog 4 gene”

UICC – “Union for International Cancer Control”

USPSTF – “*United States Preventive Service Task Force*”

Índice

1. Introdução	1
2. Epidemiologia	1
3. Fisiopatologia	2
4. Fatores de risco	3
5. Prevenção	4
6. Estratificação de risco	5
7. Métodos de rastreio	6
8. Colonoscopia de rastreio	8
8.1. Vantagens da colonoscopia de rastreio	9
8.2. Desvantagens e limitações da colonoscopia de rastreio	12
9. A realidade portuguesa	14
10. Conclusão	16
11. Referências bibliográficas	19

1. Introdução

O cancro colorretal (CCR) constitui atualmente a terceira neoplasia mais frequente a nível mundial e a mais frequente dentro do grupo das neoplasias gastrointestinais.^{1,2} É expectável que a sua incidência aumente nas próximas décadas devido ao envelhecimento da população. Apresenta elevada incidência e mortalidade e constitui a primeira causa de morte por tumor maligno em Portugal. Cerca de 95% dos casos de CCR caracterizam-se por uma progressão lenta e uma fase benigna precursora longa, traduzida pela presença de adenomas.^{3,4} A maior sobrevida e possibilidade curativa perante um diagnóstico precoce reforçam a importância da implementação de exames de rastreio. Em Portugal, o rastreio preconizado é a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) a toda a população entre os 50 e 74 anos de idade.^{5,6} Ao longo dos anos, têm-se assistido a um aumento do número de países que estão a introduzir a colonoscopia como método de rastreio, nomeadamente a Áustria, Alemanha, Polónia e Estados Unidos da América (EUA).⁷⁻¹⁰

Nesta revisão bibliográfica serão abordados aspetos relativos à utilização da colonoscopia como método de rastreio do CCR, nomeadamente as vantagens e desvantagens comparativamente a outros métodos, as limitações e aspetos favoráveis à sua implementação em Portugal, e de que forma esta poderá contribuir para diminuir a incidência, mediante a deteção e excisão endoscópica de lesões pré-malignas, e mortalidade, através do diagnóstico precoce.

2. Epidemiologia

O CCR constitui o terceiro cancro mais comum no homem (746.000 casos, 10% do total) e o segundo na mulher (614.000 casos, 9,2% do total) a nível mundial. Existem grandes variações na incidência de acordo com a área geográfica, sendo os valores mais elevados registados na Oceânia, Nova Zelândia, Europa e Norte de África e os menores na África Ocidental e Ásia Central. Apesar dos países em vias de desenvolvimento apresentarem menor incidência (55% ocorrem em países desenvolvidos), têm menores taxas de sobrevivência.^{1,11}

Calcula-se que o CCR afete 1,36 milhões de pessoas e constitua a segunda causa de morte devido a cancro na Europa.¹² Nos EUA corresponde à terceira causa de morte por cancro, sendo diagnosticados cerca de 136.830 novos casos anualmente (96.830 casos de cancro do cólon e os restantes de cancro do reto).^{1,2} Neste país, a incidência e mortalidade têm vindo a diminuir lentamente e de forma constante ao longo dos últimos 15 anos (cerca de 2-3% ao ano). Esta redução foi possível através da deteção e remoção precoce de pólipos

adenomatosos, deteção de CCR em estadios mais precoces e melhoria das opções terapêuticas.¹³

Em Portugal o CCR é uma das principais causas de morbi-mortalidade por cancro, sendo a primeira causa de morte por tumor maligno. Em 2011 verificaram-se 9838 casos e 3549 óbitos (mais de 9 mortes/dia). Ao contrário dos EUA, a taxa de incidência padronizada das neoplasias do cólon e do reto têm vindo a aumentar progressivamente ao longo dos anos em Portugal, à semelhança do que acontece com a restante população europeia. As taxas de incidência de neoplasias do cólon e do reto em Portugal são superiores às europeias (respectivamente, 47,94 e 23,73/100.000 habitantes em Portugal em oposição a 33,15 e 16,73/100.000 habitantes na Europa). No CCR os anos potenciais de vida perdidos em Portugal continental no ano de 2012 foram de 11.478 anos.⁶

O CCR é fatal em cerca de 50% dos doentes, essencialmente decorrente da sua metastização.¹⁴ Os locais mais frequentes de metastização são, por ordem decrescente de frequência, os gânglios linfáticos regionais, o fígado, pulmões e peritoneu. A elevada mortalidade é favorecida pelo facto dos sinais e sintomas surgirem normalmente em estadios avançados da doença e serem, geralmente, muito inespecíficos. Alterações do trânsito intestinal, retorragias, dor abdominal e sintomas gerais como emagrecimento, anorexia e astenia, pela sua inespecificidade, são ignoradas pelos doentes e atrasam o diagnóstico. No momento em que este ocorre cerca de 50 a 60% dos doentes já desenvolveram metástases e 80 a 90% têm metástases hepáticas irrissecáveis.^{15,16}

3. Fisiopatologia

O CCR pode ser dividido em dois grandes grupos, os esporádicos e os familiares/hereditários. Os primeiros são responsáveis por aproximadamente 75-85% dos casos. No entanto, ao avaliar a história familiar destes doentes verifica-se uma maior proporção de casos indicativos de risco aumentado dos descendentes virem a sofrer de CCR.¹⁷

Atualmente, considera-se a existência de duas vias *major* na carcinogénese. A primeira via, chamada via supressora ou canónica (sequência adenoma-carcinoma), envolve a instabilidade cromossómica e caracteriza-se por perdas alélicas no cromossoma 5q (APC), 17p (p53) e 18q (DCC/SMAD4). A segunda via de carcinogénese colorretal (15-20% dos casos) é denominada via mutadora e envolve a instabilidade de microssatélites.^{17,18}

A maioria dos pólipos colorretais são assintomáticos e identificados durante a realização de colonoscopia.¹⁹ A frequência de pólipos em indivíduos assintomáticos é de aproximadamente 9% em idades inferiores a 50 anos e de 17 a 21% em idosos. No entanto, em estudos de autópsia esta percentagem revelou ser superior a 50%.³ Dado que não é

possível serem diferenciados adequadamente por observação macroscópica está indicada a sua remoção por biópsia e avaliação histológica.¹⁹

Os pólipos mais frequentemente identificados são os adenomatosos e hiperplásicos. Cerca de 60% dos pólipos surgem no recto e colón sigmóide e quando se distribuem nesta localização são geralmente benignos (hiperplásicos ou inflamatórios). Os pólipos hiperplásicos surgem em ambos os sexos, são sésseis e normalmente não evoluem para cancro. Em 80 a 90% dos casos têm um diâmetro ≤ 10 mm e apresentam-se como lesões únicas.^{3,19} No cólon restante, 60 a 80% das vezes são adenomas. Os pólipos com dimensões ≥ 35 mm (1%) são mais frequentes no cego e cólon direito.^{3,19} Os adenomas constituem cerca de dois terços dos pólipos, são mais frequentes no homem, aumentando da idade (nos países ocidentais estão presentes em cerca de 50% dos adultos aos 50 anos). O risco de malignização relaciona-se com a dimensão do pólipo, com a presença de displasia de alto grau e com a arquitetura e número de pólipos. Por conseguinte, é importante privilegiar a vigilância em indivíduos com mais de 3 adenomas ou com adenomas avançados, ou seja, os que apresentam um componente viloso $>20\%$, diâmetro ≥ 10 mm ou displasia de alto grau. Para uma correta caracterização histopatológica é fundamental garantir, sempre que possível, a remoção e observação completa do pólipo e, sendo um adenoma, deve ser indicado o tipo arquitetural e o grau de displasia.²⁰

Uma vez que a quase totalidade dos CCR (95%) têm origem num adenoma, a sua deteção precoce e exérese é fundamental para evitar a sequência adenoma-carcinoma que ocorre num período médio de 10 a 15 anos (a conversão de grandes adenomas em CCR é de cerca de 1% ao ano). Esta medida permite reduzir o risco de CCR em 76 a 90% dos casos.^{3,4}

4. Factores de risco

As diferenças na incidência de CCR podem ser explicadas por diferentes fatores de risco. Os factores modificáveis incluem o sedentarismo, excesso de peso e obesidade, tabagismo, consumo de álcool, dieta rica em carnes vermelhas e aporte inadequado de fruta e vegetais.¹⁶ Entre os não modificáveis incluem-se a idade, história familiar e alterações genéticas.²¹ A maioria dos casos de CCR ocorre em indivíduos sem predisposição familiar, com idade avançada, do sexo masculino e de raça negra.¹⁶ A idade é o fator de risco principal para o CCR esporádico e este é muito pouco comum antes dos 40 anos. A incidência começa a aumentar entre os 40 e 50 anos sendo sucessivamente superior ao longo das décadas seguintes. No entanto, as taxas de incidência têm vindo a aumentar na faixa etária dos 40-44 anos e a decrescer nos grupos etários mais idosos.²² O baixo nível socio-económico parece

estar igualmente associado a risco aumentado. Esta diferença parece dever-se aos fatores de risco modificáveis e à menor percentagem de casos rastreados na população.²³

Tem-se verificado globalmente um aumento percentual dos cancros no cólon ascendente e do cego. Esta mudança de local anatómico pode dever-se a uma maior utilização da sigmoidoscopia flexível (SF) para remoção de pólipos adenomatosos no cólon descendente e melhoria no seu diagnóstico e tratamento.⁹

5. Prevenção

A prevenção primária do CCR constitui uma estratégia efetiva e custo-eficaz na redução da sua incidência e mortalidade, nomeadamente através da implementação de programas de educação para a saúde. Estes programas promovem a modificação de fatores de risco comportamentais, nomeadamente através da adoção de uma alimentação rica em produtos de origem vegetal, com baixo consumo de ovos e carnes vermelhas, substituição de gorduras de origem animal por gorduras vegetais como o azeite, a prática de exercício físico e a cessação tabágica.²⁴

Outra medida que reduz a incidência e mortalidade por CCR é a implementação de programas de rastreio (prevenção secundária) capazes de identificar pólipos pré-malignos e neoplasias em indivíduos assintomáticos.^{15,16} O CCR cumpre os critérios para implementação de um programa de rastreio: a doença constitui um problema de saúde pública relevante, a história natural da doença é longa e bem conhecida, apresenta uma fase pré-sintomática relativamente prolongada, os testes de rastreio são aceitáveis em termos de validade, morbilidade, riscos e custos, existem testes aceitáveis para confirmar os resultados positivos, existe tratamento acessível e aceitável em termos de morbilidade, efetividade, riscos e custos e este resulta na redução da morbi-mortalidade e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.²⁵

O rastreio é importante pela existência de um tratamento efetivo de cura para aqueles em que o diagnóstico de CCR é realizado num estadio inicial. Todos os métodos de rastreio demonstraram ter impacto na morbi-mortalidade associada, desde que realizado segundo as normas internacionais e em função dos grupos de risco. Diversos governos estão a dar início a programas de rastreio nacionais, sendo o principal problema para a sua implementação definitiva a inexistência de um teste de rastreio totalmente aceite pela população e profissionais de saúde.^{15,16}

A adesão é uma variável essencial para definir a eficácia da estratégia de rastreio. Para que uma estratégia seja considerada eficaz foi conceptualmente aceite que a taxa de adesão deva ser superior a 50%.²⁶ Desde 2009 até 2013 a evolução nacional das taxas de cobertura

geográfica do rastreio do CCR aumentou de 5,60% para 9,30%. Este incremento permitiu um aumento do número de utentes convidados a rastreio de 4.251 para 24.185. No entanto, verificou-se uma diminuição da adesão de 84,31% para 62,76%.⁶ Comparando com os cancros da mama e do colo do útero, observa-se uma menor taxa de participação nos rastreios do CCR, possivelmente devido ao maior desconforto do doente, falta de informação relativa à patologia e pouca aceitabilidade das técnicas de rastreio.¹⁶ A dinâmica dos rastreios do CCR em Portugal tem sido muito regional, condicionando grande variabilidade geográfica no acesso, com maior repercussão nas populações mais desfavorecidas.²⁷

Mesmo em países desenvolvidos, como os EUA, a implementação de rastreios globais é bastante limitada. Para aumentar o rastreio do CCR seria fundamental adotar uma série de medidas: melhorar os programas existentes, desenvolver partilha de conhecimentos com entidades, médicos e outros profissionais de saúde que desenvolvem programas com percentagens de rastreios elevadas, desenvolver sistemas de registo robustos e capazes de identificar formas de aumentar e requisitar profissionais de saúde de locais com melhores percentagens para locais onde estas são mais baixas.²⁸

6. Estratificação de risco

A implementação eficaz de um programa de rastreio implica estratificar a população em grupos de risco, como forma de identificar aqueles que potencialmente poderão beneficiar da intervenção e garantir uma melhor alocação de recursos.^{3,29} Foram estabelecidos três níveis fundamentais: risco padrão, risco moderado e alto risco.³

O risco padrão compreende 70-75% dos casos de CCR e inclui os indivíduos com idades superiores a 50 anos, assintomáticos e sem antecedentes familiares. O risco de CCR aumenta com a idade e história familiar, sendo raro antes dos 50 anos. No entanto, a partir dessa idade, a incidência aumenta significativamente.²⁴ Os indivíduos com risco moderado incluem os que apresentam história familiar de polipose e/ou CCR, história pessoal de cancro do útero, ovário, mama, adenoma ou CCR. Este grupo engloba 15 a 20% dos casos de CCR e o rastreio deve iniciar-se aos 40 anos. O grupo de alto risco engloba doentes com síndromes hereditárias de polipose (polipose adenomatosa familiar e suas variantes, síndrome de Lynch) e doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerosa, doença de Crohn).³

Os programas de rastreio disponíveis nos diversos países não fazem estratificação de fatores de risco para além da idade, nomeadamente, história familiar, sexo, hábitos tabágicos ou índice de massa corporal.²⁹ Yeoh et al desenvolveram um *score*, Asia Pacific Colorectal Screening Score (APCS), validada para populações ocidentais e asiáticas, em que através da valorização de diferentes critérios, como idade, género, história familiar e hábitos tabágicos,

estabelece a prioridade para o rastreio do CCR.³⁰ Doentes identificados como de alto risco apresentam uma percentagem de 14,9% de adenoma avançado na colonoscopia, os de risco moderado 5,2% e os de baixo risco 0,9%.²⁹

Vários estudos desenvolvidos na Europa, América do Norte e Ásia demonstraram que minorias étnicas e grupos sócio-económicos mais desfavorecidos em termos de grau de escolaridade e rendimento mensal estão associados a menores percentagens de rastreio, independentemente do procedimento usado, têm menor percentagem de colonoscopias e de follow-up após a deteção de alterações patológicas e maior mortalidade por CCR.^{31,32} Estas discrepâncias verificam-se tanto em situações de falta de seguro de saúde ou de acompanhamento médico, como também nas situações em que o rastreio é fornecido de forma gratuita e universal.³¹

Num estudo desenvolvido na Coreia do Sul verificou-se que, na ausência de programas de rastreio de base populacional, os grupos socio-económicos mais baixos têm tendencialmente maior propensão à realização de PSOF enquanto os mais altos realizam, preferencialmente, a endoscopia. A existência de um seguro de saúde suplementar foi associada a uma maior taxa de deteção de CCR e numa fase mais precoce da doença. Este estudo demonstrou igualmente que o sexo masculino, a idade avançada, a existência de um baixo estatuto socio-económico estava associada a maiores percentagens de CCR, independentemente do cumprimento ou não das recomendações de rastreio estabelecidas.³²

Como forma de diminuir assimetrias em termos de acessibilidade, de eliminar disparidades socioeconómicas nas incidências e taxas de mortalidade, e de diminuir encargos decorrentes do CCR, foram introduzidos programas organizados de rastreio em vários países na última década.³¹⁻³³

7. Métodos de rastreio

As primeiras guidelines para rastreio de CCR nos EUA foram publicadas em 1989 e a mortalidade diminuiu aproximadamente 35% entre 1990 e 2007 e em 2011 tinha diminuído 47%.^{34,35} A melhoria em termos de incidência e mortalidade deve-se a um conjunto de medidas como a prevenção, rastreio, diagnóstico precoce e evolução quantitativa e qualitativa das modalidades de tratamento.³⁴ O aumento do número de indivíduos rastreados nos EUA resultou da implementação de três modelos distintos: rastreio em locais de prestação de cuidados de saúde, abordagem de base populacional e abordagem através de convites a toda a população, fora do contexto de prestação de cuidados médicos.³⁶ Meester et al referem que cerca de 63% das mortes por CCR podem ser atribuídas à não utilização de qualquer método de rastreio.³⁷

Na maioria dos países, o rastreio do CCR é limitado, verificando-se grandes discrepâncias nas percentagens de indivíduos rastreados e, dentro de cada país, entre os diferentes estratos sociais e grupos étnicos. Para reduzir discrepâncias é necessário avaliar os programas de rastreio existentes e compreender os aspetos que os tornam mais robustos ou frágeis.³⁶

Ele pode detetar lesões indiretamente nas fezes, como a PSOF, métodos imunohistoquímicos e pesquisa de mutações e estabilidade do DNA ou por inspeção direta do cólon através de SF, colonoscopia, cólonografia por tomografia computadorizada (CTC ou simplesmente cólonografia por TC) ou endoscopia por cápsula.^{3,15} Na determinação do melhor método são considerados diversos fatores, nomeadamente a invasibilidade dos métodos, o tempo dispendido, a sensibilidade, os riscos, a necessidade de infraestruturas e os custos.³⁸

Tanto a *United States Preventive Service Task Force* (USPSTF) como as *guidelines* europeias não estabelecem uma estratégia definitiva de rastreio de CCR porque os resultados de diferentes estudos são discrepantes e não oferecem uma base de evidência adequada em termos de relação custo-eficácia.³⁹

No CCR o diagnóstico precoce é essencial, pois se este for alcançado numa fase inicial a taxa de sobrevivência aos 5 anos poderá ser superior a 90%, o que só acontece em 35% dos casos. A influência que os métodos de rastreio têm na incidência de CCR dependem da sensibilidade para lesões pré-malignas. A sensibilidade é reduzida nos testes de PSOF mas é possível alcançar uma redução estimada de 60 a 80% na incidência de CCR quando se recorre à SF e 66 a 90% através da colonoscopia total.^{15,40} Estes dois procedimentos endoscópicos permitem a deteção de alterações patológicas e a sua remoção imediata na mesma intervenção. A SF exige menos tempo que a colonoscopia total, a preparação intestinal é mais fácil e rápida e permite identificar a maioria dos adenomas e lesões malignas (localizam-se maioritariamente no cólon esquerdo). No entanto, não permite a avaliação do cólon proximal, que é mais suscetível de apresentar lesões com o avançar da idade e mais comuns no sexo feminino.⁴⁰ Segundo a USPSTF, as complicações graves ocorrem em 3,4/10.000 procedimentos de SF e as perfurações são um evento raro (4,6/100.000 procedimentos).³⁹

A colonoscopia permite a localização do tumor, a identificação de outras neoplasias síncronas e a realização de biópsias para caracterização histopatológica das lesões suspeitas em toda a extensão do cólon.⁴⁰ Além disso, poderá ser terapêutica ao tornar possível a polipectomia em simultâneo. Alguns estudos estimaram que a polipectomia pode reduzir a incidência de CCR acima de 80%, enquanto outros têm colocado em causa a eficácia da colonoscopia e apontam para valores em torno de 27%.⁴¹

Em Portugal, o rastreio preconizado para o CCR é o estabelecido pelo Conselho da Europa desde 2003, ou seja, a PSOF a toda a população entre os 50 e 74 anos de idade. Esta

deliberação teve em consideração aspetos relacionados com a efetividade, relação custo-benefício e exequibilidade e constitui o método utilizado pela maioria dos países europeus.^{27,42,43} Nos EUA, está recomendado rastreio de todos os indivíduos entre os 50 e 75 anos através de PSOF, anualmente; ou SF de 5 em 5 anos associado a PSOF, de 3 em 3 anos; ou colonoscopia total, de 10 em 10 anos.³⁹

A PSOF é o método de rastreio populacional mais utilizado universalmente, tem por base a reação com a heme peroxidase presente no sangue, é de baixo custo e não invasivo mas apresenta inúmeras limitações. Pode originar falsos positivos pela presença de outras peroxidases nas fezes resultantes da ingestão de frutas, hortaliças ou carnes vermelhas. A sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo são baixos, o diagnóstico ocorre numa fase mais avançada (a hemorragia tendencialmente ocorre mais tardiamente na progressão da doença) e não permite a distinção da origem hemática. Como a hemorragia pode ser intermitente, os falsos negativos podem ocorrer em 50% dos doentes com CCR. Estas limitações traduzem-se numa redução da incidência de mortalidade com esta técnica não superior a 20%.^{3,40}

8. Colonoscopia de rastreio

As colonoscopias de rastreio correspondem às realizadas em doentes assintomáticos que não tenham realizado qualquer método de rastreio ou tenham obtido apenas resultados negativos. Ao invés, as colonoscopias diagnósticas são as realizadas em doentes com sintomas ou que tenham demonstrado um resultado positivo em rastreios prévios à colonoscopia, uma vez que a presença de resultados positivos noutros métodos de rastreio implica a sua realização posterior.¹⁰

A identificação de inúmeros casos de adenomas avançados e CCR em doentes assintomáticos, doentes com PSOF negativos e/ou no cólon proximal não detetável na SF levaram a uma mudança de paradigma nos EUA a partir da década de 90, tornando a colonoscopia a modalidade de rastreio dominante.^{2,28,44,45} Outros países como a Áustria, Alemanha e Polónia introduziram igualmente a colonoscopia como método de rastreio, mas apenas a Polónia a utiliza como método único.^{4,43}

A Alemanha foi o primeiro país a estabelecer um programa organizado de rastreio do CCR em 1976 e um dos primeiros países a implementar a colonoscopia como método principal.^{46,47} O programa, disponível desde 2002, é gratuito para todos os portadores de seguro de saúde estatal (cerca de 90% da população), com idade igual ou superior a 55 anos e sem sintomas colorretais. Quando o resultado na colonoscopia for negativo têm indicação para

repetir o rastreio 10 anos depois.⁴⁸ Como forma de permitir avaliar o impacto desta medida existe um registo nacional estandardizado e anónimo de todos os procedimentos. Os achados mais importantes da colonoscopia são registados, nomeadamente o número, tamanho e características histológicas dos pólipos. Na base de dados foram registados entre 2003 e 2012 mais de 2 milhões de homens e mais de 2,4 milhões de mulheres, maioritariamente com idades entre 55 e 64 anos. As colonoscopias permitiram prevenir aproximadamente 180.000 CCR (uma ligeira maioria no sexo masculino), o que corresponde à prevenção de 1 CCR por cada 28 colonoscopias de rastreio. Cerca de 97% dos casos referem-se a colonoscopias de rastreio em doentes com mais de 75 anos. No entanto, a sua utilização poderá implicar situações de sobrediagnóstico, tendo-se identificado cerca de 4500 casos na base de dados, o que corresponde a 1 por cada 1089 colonoscopias de rastreio, 58% das quais em indivíduos com mais de 70 anos e 70% no sexo masculino. A avaliação do programa de rastreio alemão permitiu demonstrar que a capacidade de prevenir o CCR é superior em idades próximas dos 60 anos quando comparado com idades mais avançadas (5% no homem e 3,5% na mulher contra 2% em ambos os sexos, respetivamente).⁴⁷

O sucesso deste programa de rastreio assenta na deteção da doença em estadios mais precoces: 81,6% dos CCR detetados nas colonoscopias de rastreio encontravam-se nos estadios UICC I e II, comparativamente aos 59,9% identificados durante colonoscopias diagnósticas. Estes resultados foram mais relevantes do que os obtidos em outros programas de base populacional, onde se identificavam estadios UICC I e II em cerca de 70% dos doentes com CCR. O diagnóstico em fases mais precoces permite um aumento da sobrevivência dos doentes em 20,2 meses com a implementação da colonoscopia de rastreio.^{10,48} Friedrich et al demonstraram que a sobrevivência é maior em doentes com deteção do CCR em estadios mais precoces quando comparados com doentes em estadios mais tardios à data do diagnóstico.¹⁰

8.1. Vantagens da colonoscopia de rastreio

A grande vantagem da colonoscopia baseia-se na possibilidade de na mesma sessão realizar a avaliação macroscópica da totalidade da mucosa, efetuar biópsias tecidulares e/ou proceder à remoção de pólipos do colón e reto.^{35,38,45} A colonoscopia apresenta os melhores resultados na deteção de patologia colorretal com sensibilidade superior a 98% e especificidade de 99% para lesões >6mm.⁴⁹ No entanto, para obter bons resultados no rastreio de CCR com colonoscopia é necessário instituir programas de controlo de qualidade, principalmente no que diz respeito à componente técnica do procedimento. O rastreio implica não apenas uma deteção das lesões colorretais, mas também uma intubação segura até ao cego, sem complicações.⁵⁰ A Comissão Europeia publicou em 2012 um documento com cerca de 250 normas orientadoras para garantir a qualidade de todo o processo de rastreio e

diagnóstico do CCR. Com a sua implementação será possível melhorar a qualidade e eficácia da colonoscopia, do processo de seleção, o diagnóstico multidisciplinar e melhorar a abordagem da doença.⁴²

Ao contrário do que já sucede com outros métodos de rastreio, nomeadamente a PSOF e a SF, ainda não estão disponíveis estudos clínicos randomizados que demonstrem a eficácia na redução da incidência e mortalidade por CCR.^{43,45,51-53} Neste momento decorre um estudo internacional (NordICC Study) com o objetivo de evidenciar a redução da mortalidade a longo prazo.⁵⁴

Atkin et al demonstraram uma redução em 50% na incidência de CCR distal (cólon sigmóide e reto) com a implementação de rastreios com SF.⁵¹ Em contrapartida, cerca de um terço dos cancros não são identificados através desta técnica por se localizarem proximalmente ao cólon sigmóide.⁴⁸ Embora a colonoscopia demonstre vantagem potencial relativamente à SF não foram ainda desenvolvidos estudos comparativos que permitam obter conclusões definitivas em termos de incidência e mortalidade.⁴⁸ Comparações indiretas dos resultados obtidos em estudos observacionais entre rastreios realizados por ambos os métodos sugerem um risco 40 a 60% inferior de desenvolvimento ou morte por CCR após colonoscopia. No entanto, este resultado só é estatisticamente significativo para mortes por cancro no cólon proximal. O valor acrescentado desta metodologia de rastreio deverá ser avaliada em estudos posteriores em termos de custos, desconforto, taxas de complicações, capacidades técnicas necessárias e possíveis diferenças em termos de adesão.⁵⁵

Quintero et al, definiram um projeto a 10 anos que termina em 2021, para comparar a utilização da colonoscopia com o teste imunohistoquímico fecal (FIT) como métodos de rastreio. Os resultados preliminares revelam que o número de CCR detetados foi similar em ambos os grupos, mas identificaram-se e removeram-se maior número de adenomas na colonoscopia. Dado que os adenomas são lesões precursoras do CCR, a maior eficácia na sua deteção deve ser considerada como uma vantagem potencial no momento de escolha da estratégia de rastreio. Esta decisão poderá ter implicações em termos de evolução da doença e taxa de mortalidade.⁵⁶ No entanto, grande parte dos estudos deste género, apesar dos métodos de recrutamento serem adequados, apresentam baixas taxas de participação, o que limita a generalização dos resultados.^{56,57} A maior facilidade de realização da FIT e a menor participação observadas no grupo da colonoscopia poderão reduzir as eventuais vantagens que advém da sua utilização.⁵⁶

A colonoscopia é uma técnica dependente do operador e de execução técnica mais difícil. Torna-se fundamental avaliar os inúmeros indicadores de qualidade, nomeadamente a experiência profissional e a capacidade técnica do gastroenterologista, a capacidade de deteção de adenomas, o tempo dispendido por procedimento, a percentagem de intubação

cecal, o grau de adequação da preparação intestinal, o grau de limpeza e distensão do cólon e a frequência de complicações (perfurações, hemorragias).^{4,41,58}

A taxa de deteção de adenomas constitui um dos indicadores de qualidade mais referidos na literatura atual e pode ser definida como a razão entre o número de colonoscopias em que são identificados e confirmados histologicamente um ou mais adenomas e o número de colonoscopias realizadas.^{4,58,59} Este parâmetro de qualidade, reprodutível e simples de aferir, permite avaliar a capacidade dos gastroenterologistas e é preditivo do risco de um determinado doente desenvolver CCR após uma colonoscopia de rastreio.⁵⁸ Tendo por base a prevalência de adenomas na população geral, as guidelines recomendam nos países desenvolvidos uma taxa de deteção de adenomas de pelo menos 25% no homem e de 15% na mulher.⁶⁰

A intubação cecal ocorre quando a inserção da extremidade do endoscópio num ponto próximo da válvula ileocecal permite a visualização e avaliação completa do cego, incluindo a parede medial (localizada entre a válvula ileocecal e o orifício apendicular). Nas colonoscopias de rastreio de adultos saudáveis, a percentagem deverá ser igual ou superior a 95%. O sexo feminino, a idade avançada e história de cirurgia abdomino-pélvica constituem fatores dificultadores da intubação cecal.⁵⁸

Guidelines elaboradas pela Sociedade Espanhola de Endoscopia Gastrointestinal e pela Associação Espanhola de Gastroenterologia referem que os profissionais envolvidos no rastreio de CCR devem cumprir determinados critérios em termos de experiência prévia (mínimo de 200 colonoscopias supervisionadas) e realizarem um número mínimo de 200 colonoscopias anualmente.⁵⁸

A importância do treino e formação contínua, aliadas a condições técnicas e laborais adequadas são medidas essenciais na melhoria da qualidade das colonoscopias de rastreio. Se forem ultrapassadas as inúmeras variáveis que diminuem a sua sensibilidade e especificidade poder-se-ão obter resultados que demonstrem inequivocamente a sua vantagem relativamente aos restantes métodos. Um estudo realizado recentemente na Áustria demonstrou que a acuidade das colonoscopias pode ser aumentada pela implementação de um programa de rastreio estandardizado e de qualidade.^{7,44} A conjugação da colonoscopia com técnicas mais recentes, como a colonografia tomográfica computadorizada e a pesquisa de DNA fecal, permite igualmente melhorar a acuidade diagnóstica.⁴⁴

A melhoria dos procedimentos e aparelhos endoscópicos e a maior capacidade técnica dos gastroenterologistas possibilita identificar maior número de pólipos por procedimento, com deteção de lesões clinicamente relevantes e lesões sem potencial evolutivo. Os adenomas avançados demonstram potencial de crescimento mais rápido que a maioria dos pequenos pólipos benignos, que permanecem estáveis ou regridem. A grande dificuldade centra-se na

interpretação e abordagem de adenomas não avançados, a maior parte dos quais correspondem a lesões de baixo grau, com história natural imprevisível, mas menos propensos a progressão para CCR, quando comparados a um adenoma avançado.^{56,61} Por conseguinte, o aumento do número de adenomas identificados poderá aumentar os gastos em saúde ao exigirem vigilâncias mais frequentes mesmo em doentes com adenomas de baixo risco.⁶² Apesar disso, verificou-se que esta diferença reflete-se apenas num aumento moderado da necessidade de colonoscopias posteriores: a percentagem adicional de doentes que necessita de vigilância posterior é no máximo 17%.⁶² A utilização da colonoscopia como método de rastreio demonstrou que a mais valia da prevenção e deteção precoce de CCR excede significativamente a desvantagem inerente ao sobrediagnóstico, em ambos os sexos e todas as idades até aos 80 anos.⁴⁷

8.2. Desvantagens e limitações da colonoscopia de rastreio

Na maioria dos países, o custo operacional de uma colonoscopia (mais de 15 vezes superior à PSOF) constitui uma barreira à sua utilização como método de rastreio.³² Os estudos do seu custo-efetividade são reduzidos e os resultados obtidos são muitas vezes inconclusivos.³⁶ Resultados provisórios de estudos em curso sugerem que a colonoscopia apresenta um custo-efetividade superior aos restantes métodos de rastreio, mesmo considerando que à partida é uma técnica mais dispendiosa. No entanto, estes estudos apresentam algumas limitações importantes como o facto de se basearem essencialmente em pressupostos relativos à conformidade e custos dos procedimentos e as conclusões serem estabelecidas a partir de modelos estatísticos calculados em programas informáticos.^{35,63}

Wong et al (2015) desenvolveram um estudo de custo-efetividade de vários métodos de rastreio durante 5 anos, tendo comparado a colonoscopia e o FIT. Nesta avaliação foi utilizado o índice baseado na percentagem de deteção de lesões neoplásicas e custos associados aos procedimentos de rastreio, polipectomia, complicações da colonoscopia e estadiamento dos CCR detetados. A colonoscopia permitiu identificar maior percentagem de adenomas (23,6% vs 1,6%) e lesões de alto grau e CCR (4,2% vs 1,2%) e foi considerada custo-efetiva no rastreio de adenomas, neoplasia em estadios precoces e neoplasia avançada.³⁶

Apesar de muitos especialistas e sociedades científicas advogarem a colonoscopia como método de escolha no rastreio e prevenção do CCR e de existirem evidências positivas do seu impacto em termos de morbilidade e mortalidade, existem limitações e riscos que não são desprezáveis. As grandes desvantagens da colonoscopia incluem a necessidade de utilização de preparações para limpeza intestinal, o seu carácter invasivo, a existência de

potenciais complicações, a necessidade de competências técnicas e os custos do próprio procedimento.⁴³

Existe convicção em alguns profissionais de saúde e da população em geral que a colonoscopia constitui “uma garantia de ausência de CCR durante uma década”. Porém, 6% dos câncros ocorrem nos primeiros 5 anos após colonoscopia sem alterações patológicas.⁶⁴ Os chamados câncros de intervalo são detetados durante o intervalo entre as colonoscopias de rastreio, ou seja, aqueles que ocorrem entre os 6 meses e os 10 anos após a colonoscopia.⁵⁹ A sua ocorrência contraria os dados relativos ao efeito protetor da polipectomia na incidência de CCR a longo prazo e contribuem para variações observadas em inúmeros estudos relativos aos níveis de proteção após colonoscopia.⁶⁴

A colonoscopia permite reduções superiores a 84% na taxa de mortalidade associadas ao CCR no cólon distal, mas no cólon proximal esta técnica apresenta ainda limitações no rastreio do CCR, obtendo-se reduções de risco muito menos significativas tanto em estudos realizados na América do Norte como na Europa.⁶⁴⁻⁶⁷

A taxa de complicações associadas à colonoscopia é reduzida. Segundo a USPSTF, nos EUA a perfuração do cólon ocorre em cerca de 3,8/10.000 procedimentos.³⁹ Os fatores de risco associados a maior taxa de perfurações incluem idade avançada, presença de comorbidades, obesidade, diverticulose, história de cirurgia abdominal ou falta de experiência do gastroenterologista.⁵⁸ A hemorragia grave ocorre em 12,3/10.000 procedimentos³⁹, tendo como fatores de risco a idade superior a 65 anos, doença cardiovascular e renal concomitante, terapêutica anticoagulante, presença de pólipos >1cm, localizados no cólon direito, pedículo largo ou com extensão lateral e limpeza intestinal insuficiente.⁵⁸

Complicações atribuíveis à colonoscopia ou a eventos adversos que requerem internamento hospitalar (perfuração, hemorragia grave, diverticulite, dor abdominal grave e eventos cardiovasculares) ocorrem em cerca de 25/10.000 procedimentos.³⁹ Segundo as *guidelines* europeias as complicações ocorrem em 3‰ a 16‰ dos exames de rastreio, dependendo se a colonoscopia é realizada como teste de rastreio ou diagnóstico.⁶⁸

A qualidade de inspeção da mucosa está dependente da limpeza intestinal, sendo esta tipicamente pior no cólon proximal, tornando necessário uma preparação prévia adequada nas horas antes do procedimento.⁶⁴

Outra limitação importante da colonoscopia é a existência de percentagens de adesão inferiores às verificadas noutras modalidades de rastreio, variando entre 10 e 27% em estudos de base populacional.^{69,70} Quando comparadas percentagens de adesão da colonoscopia para efeitos de rastreio com a colonoscopia de vigilância clínica verifica-se uma menor participação e maior percentagem de desistências no primeiro grupo.⁷¹

9. A realidade portuguesa

Em Portugal o CCR representa um grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de morte por tumor maligno. A incidência de CCR poderá ser reduzida significativamente através da implementação de um programa de rastreio de âmbito nacional e de base populacional.^{6,27} A importância da prevenção e estabelecimento de um diagnóstico precoce é essencial como forma de diminuir a sua incidência e mortalidade. Segundo a USPSTF, a seguir ao cancro do cólo do útero, o CCR é potencialmente a neoplasia maligna mais suscetível de ser prevenida. Dados estatísticos europeus e mundiais indicam que existe muito a fazer em termos de rastreio e diagnóstico do CCR.⁶⁰

Em Portugal, as políticas e medidas de prevenção e rastreio têm sido de âmbito muito local ou regional, difícil de sustentar e raramente auditadas pelas autoridades competentes. Apesar dos benefícios para a saúde da população alvo e o esforço de alguns dos intervenientes no processo, verifica-se a alternância de políticas relativamente à prevenção do CCR, sem objetivos claramente definidos a longo-prazo. Algumas das limitações e problemas têm sido identificados e divulgados pelas sociedades médicas. Por exemplo, a Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia e a Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva têm alertado para a importância de desenvolver, generalizar, implementar, auditar e corrigir quando necessário as políticas de prevenção primária e rastreio à população portuguesa.⁷²

No que se refere à prevenção primária, os profissionais de saúde deverão contribuir para a sensibilização e educação da população, adoção de estilos de vida saudáveis, prática de exercício físico regular, prevenindo a obesidade e o excesso de peso, ressaltar benefícios da adoção de uma dieta mediterrânica, com maior ingestão de frutas, cereais e azeite.⁷²

A Direção Geral de Saúde através de um decreto regulamentar, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade da Saúde, Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e Ordem dos Médicos, estabeleceu um rastreio oportunista do CCR a todos os utentes assintomáticos com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos por PSOF, com intervalo de rastreio de um a dois anos.⁵ Apesar de existirem evidências de que o rastreio reduz a incidência e mortalidade de CCR, as percentagens de participação nestes programas permanecem muito baixas.¹² Segundo o Instituto Nacional de Estatística, em 2012 a cobertura geográfica de rastreios oncológicos de base populacional era nula na Administração Regional de Saúde (ARS) do Norte, ARS de Lisboa Vale do Tejo e ARS do Algarve, residual na ARS do Alentejo e estava a decorrer um projecto piloto na ARS Centro.⁶

Portugal está muito longe de alcançar a percentagem de rastreio de 80% estabelecida como meta pela *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nos EUA. Neste país, que também permanece aquém das metas definidas, a taxa de rastreios melhorou de 54% em 2002

para 65% em 2010, sobretudo devido ao aumento da utilização da colonoscopia como método de rastreio.²⁸ Na Europa, a taxa de participação em programas de rastreio varia, dependendo dos países, entre 1,9% e 54%.¹²

Num estudo desenvolvido em 2006 com o intuito de aferir os recursos e capacidades endoscópicas dos hospitais distritais portugueses, verificou-se uma baixa percentagem de avaliação completa até ao cego (69,9%), principalmente em mulheres e idosos. Ficou demonstrada a necessidade de aumentar a capacidade de efetivar exames completos, objetivo passível de ser alcançado através da utilização da sedação e execução de uma melhor preparação intestinal prévia.⁷³

Outro achado relevante foi o elevado número de pólipos e cancro diagnosticados, ressaltando a importância de aumentar a capacidade de rastreio da população. Em 4,8% das colonoscopias realizadas em contexto hospitalar foram identificados casos de CCR, com os índices mais elevados a serem identificados na região do Alentejo e Algarve (6 e 13,7%, respetivamente). Apesar de se desconhecerem os motivos para esta diferença seria importante determinar se a mesma traduz uma assimetria em termos de acesso aos métodos de rastreio e diagnóstico. Torna-se igualmente importante quantificar o número de colonoscopias realizadas por 100.000 habitantes e criar estruturas adequadas e acessíveis para a sua realização à generalidade da população portuguesa.⁷³

Os constrangimentos financeiros que são atualmente um argumento usado contra o desenvolvimento de inúmeros programas não deverão colocar em causa os avanços alcançados nesta área. Na verdade, nos locais onde foram implementados planos de prevenção, rastreio e tratamento de CCR bem estruturados verificou-se uma poupança de recursos financeiros e, mais importante, uma melhor salvaguarda da saúde dos doentes e populações.⁷²

Atualmente existem vários procedimentos de rastreio passíveis de serem utilizados na identificação de lesões precursoras ou estadios precoces da doença e nenhum deles proporciona a sensibilidade demonstrada pela colonoscopia. Um aspeto importante a considerar é o relevo que a taxa de deteção de adenomas tem no risco de morbilidade e mortalidade por CCR. Kaminski et al (2010), verificaram uma taxa de deteção de adenomas de cerca de 20% em ambos os sexos, mas salvaguardam que estes dados não poderão ser aplicados em programas de rastreio em larga escala, pois esta percentagem varia conforme as características geográficas e epidemiológicas.⁴

Os programas de rastreio podem melhorar significativamente o estado atual da saúde das populações e para alcançar as mais valias por eles proporcionadas, torna-se fundamental uma cooperação entre os diferentes profissionais de saúde, organismos governamentais e legislativos e centros de investigação. A divulgação do rastreio tem de ser permanente e

ajustado às populações alvo, englobando os profissionais de saúde e toda a população.⁴⁶ As informações prestadas por médicos e enfermeiros à população relativamente aos fatores de risco passíveis de serem alterados e sobre os métodos de rastreio são fundamentais para garantir a adesão e prevenção do CCR, já que populações mais bem informadas apresentam taxas de adesão mais elevadas. Num estudo realizado em 2012 acerca do conhecimento e atitudes dos portugueses relativamente ao CCR e respetivo rastreio, verificou-se uma baixa percentagem de inquiridos informados acerca da definição da doença (40,5%) e fatores de risco como o tabaco (46,8%), baixa atividade física (29,9%) ou elevada ingestão de gorduras (51,6%).⁷⁴ No entanto, as percentagens relativamente à utilidade dos métodos de rastreio, prevenção e tratamento do CCR foram positivas (78,3% dos inquiridos tinham a noção de que o CCR pode ser prevenido e 83,2% que pode ser tratado). A existência de uma perceção adequada da utilidade dos métodos de rastreio e o seu papel na prevenção do CCR, em que quase metade dos indivíduos lhe atribuíram pontuação máxima, indica uma atitude positiva perante os mesmos.⁷⁴ A grande percentagem de indivíduos que não realizou exames de rastreio (64,7%) teve como motivo a ausência de recomendação médica e não a baixa iniciativa de adesão. A divulgação, informação e sensibilização relativamente ao CCR, através de programas capazes de mobilizar a população para o rastreio, a recomendação do programa adequado e a referência para as instituições apropriadas constituem medidas essenciais, dado que esta parece recetiva à realização dos exames de rastreio, mas não revela autonomia nessa matéria. Verificou-se neste estudo, ao contrário do que está definido no Programa Nacional de Controlo das Doenças Oncológicas, que a colonoscopia foi o método de rastreio mais recomendado pela classe médica e o mais realizado pela amostra. Este resultado vai de encontro a um estudo realizado em Portugal Continental no ano de 2004 em que 65% dos inquiridos respondeu ter realizado endoscopia nos últimos 5 anos e apenas 35% PSOF.⁷⁴

10. Conclusão

Apesar de inúmeras publicações reforçarem vantagens da colonoscopia como método de rastreio, em Portugal e na maioria dos países da Europa ainda se encontra protocolado a PSOF. Seria oportuno avaliar vantagens e desvantagens da implementação da colonoscopia total como método de rastreio do CCR na população portuguesa e identificar dessa forma qual o método com a melhor relação custo-eficácia. Apesar de se tratar de um procedimento mais caro, invasivo, desconfortável e que comporta riscos, a colonoscopia poderá apresentar vantagem, considerando os custos associados ao tratamento e cuidados paliativos de doentes em estadios avançados da doença. Por exemplo, segundo a Health at a Glance 2013, nos EUA são desembolsados anualmente 14 biliões de dólares para o tratamento do CCR.^{19,75}

A saúde preventiva constitui um direito salvaguardado pela Constituição Portuguesa, contudo, constata-se uma elevada dificuldade por parte dos cidadãos em realizar uma colonoscopia diagnóstica em tempo útil. A dificuldade de acesso torna pouco provável a possibilidade, pelo menos a curto-prazo, da colonoscopia ser implementada como método de rastreio, mesmo que se apresente como a mais efectiva em termos de custo-benefício.⁷⁶

De acordo com o último Relatório Anual sobre o Acesso a Cuidados de Saúde no SNS publicado e referente ao ano de 2012, verificou-se uma manutenção do nível de acesso aos cuidados de saúde com melhorias em termos de número de utentes isentos ou dispensados de taxa moderadora e um aumento da taxa de utilização de consultas médicas ao nível dos cuidados de saúde primários. Outro aspeto a salientar é o facto de 70% das primeiras consultas de especialidade hospitalar solicitadas pelos cuidados de saúde primários terem ocorrido dentro do tempo recomendado para o nível de prioridade atribuído ao pedido em sede da triagem hospitalar. No entanto, o relatório não faz qualquer referência em termos de acessibilidade e taxas de adesão aos programas de rastreio. Tendo em consideração as assimetrias geográficas existentes em Portugal, particularmente entre o litoral e o interior do país, seria importante avaliar as suas implicações em termos de acesso aos cuidados de saúde, ao rastreio através de colonoscopia ou outros métodos e possibilidade de tratamentos subsequentes.⁷⁷

Além das implicações da acessibilidade a colonoscopias de rastreio para identificação precoce de adenomas existem outros fatores que devem ser considerados, nomeadamente a capacidade técnica dos médicos gastroenterologistas.^{4,41,58} Se, por um lado, a centralização dos recursos técnicos e materiais permite otimizar a sua utilização, aumenta o número de procedimentos realizados por cada médico e, por conseguinte, a sua acuidade diagnóstica, por outro lado isso poderá ter implicações em termos de acessibilidade dos utentes. Seria importante avaliar qual a opção mais adequada, em Portugal, para redução de anos potenciais de vida perdidos.

Nos vários programas americanos e europeus verifica-se uma baixa adesão ao rastreio do CCR, bem como uma adesão significativamente inferior na colonoscopia relativamente ao rastreio por PSOF.^{16,26,28} Apesar deste último método apresentar uma adesão superior, o seu valor preditivo positivo é reduzido devido ao elevado número de falsos positivos (situação não admissível em termos diagnósticos mas tolerável nos rastreios). A menor aceitação da população da colonoscopia poderá dever-se à necessidade de dieta específica e toma prévia de uma preparação de limpeza do intestino, ao medo da anestesia e a sentimentos de vergonha e preconceito ainda presentes em muitas populações.⁶⁸ A deteção de adenomas implica a realização de colonoscopia e, portanto, para garantir a eficácia deste procedimento como programa de rastreio de base populacional é fundamental aumentar a percentagem de

adesão. O sexo feminino tendencialmente realiza uma percentagem mais elevada de colonoscopias, o que poderá dever-se a uma maior valorização dos sintomas.⁷⁸ Segundo o estudo de custo-eficácia desenvolvido pela USPSTF, mais do que as estratégias de rastreio, o importante é repensar as estratégias que providenciem a adesão da população a este tipo de testes.³⁹

A melhor opção para motivar os doentes e, por conseguinte, os seus familiares e amigos para a colonoscopia de rastreio será a associação de uma experiência endoscópica de elevada qualidade com ausência de dor. O aumento exponencial dos custos de cuidados de saúde poderá constituir uma barreira importante à implementação da colonoscopia como método de rastreio. Para isso e para que a colonoscopia assuma um papel dominante é necessário que se continue a medir e a melhorar a sua qualidade, nomeadamente em termos de percentagem de intubação cecal e deteção de adenomas, adesão ao intervalo de tempo recomendado para rastreio, qualidade da preparação intestinal e tempo sem colonoscopia. Por conseguinte, apesar da taxa de deteção de adenomas ser um importante critério de qualidade não é o único que deve ser considerado.⁴⁴

Não obstante tudo o que foi considerado anteriormente, a aceitação e universalização dos métodos de rastreio do CCR devem ser uma prioridade, permitindo reduzir substancialmente a incidência e mortalidade de CCR.⁴⁷ Dados os encargos inerentes ao CCR em Portugal, aspetos como a prevenção, diagnóstico e tratamento desta patologia devem ser abordados de uma forma célere e eficaz através da implementação de medidas integradas que reduzam os elevados indicadores de morbilidade e mortalidade, tal como se tem verificado noutros países onde já foram implementadas políticas nesse sentido.⁷²

11. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (consultado em 20/11/2015)
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
3. Teixeira A. Pólipos e cancro do cólon e recto. *Arquiv Med.* 2009;23(6):209-16.
4. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1795-803.
5. Direção Geral de Saúde. Norma 003/2014: Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto. 2014. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032014-de-31032014.aspx> (consultado em 20/11/2015)
6. Direção Geral de Saúde. Portugal: doenças oncológicas em números-2014. Programa Nacional para as doenças oncológicas. 2014. <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2014.aspx> (consultado em 20/11/2015)
7. Kozbial K, Reinhart K, Heinze G, Zwatz C, Bannert C, Salzl P, et al. High quality of screening colonoscopy in Austria is not dependent on endoscopist specialty or setting. *Endoscopy.* 2015;47(3):207-16.
8. Hassan C, Rex DK, Zullo A, Kaminski MF. Efficacy and cost-effectiveness of screening colonoscopy according to the adenoma detection rate. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(2):200-7.
9. Rex DK. Colonoscopy: the current king of the hill in the USA. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):639-46.
10. Friedrich K, Gruter L, Gotthardt D, Eisenbach C, Stremmel W, Scholl SG, et al. Survival in patients with colorectal cancer diagnosed by screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(1):133-7.
11. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
12. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:183.

-
13. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201.
 14. Barreira R, Barbosa E. Tratamento do cancro colo-rectal avançado com metastização hepática síncrona. *Rev Port Coloproct.* 2012; 9(1):17-30.
 15. Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. *Front Public Health.* 2014;2:210.
 16. Jackson-Thompson J, Ahmed F, German RR, Lai SM, Friedman C. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States, 1998-2001. *Cancer.* 2006;107(5 Suppl):1103-11.
 17. Moran A, Ortega P, de Juan C, Fernandez-Marcelo T, Frias C, Sanchez-Pernaute A, et al. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(3):151-8.
 18. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med.* 2016;13(1):120-35.
 19. Sudoyo AW, Lesmana CR, Krisnuhoni E, Pakasi LS, Cahyadinata L, Lesmana LA. Detection rate of colorectal adenoma or cancer in unselected colonoscopy patients: Indonesian experience in a private hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9801-4.
 20. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 1990;98(2):371-9.
 21. Anderson JC, Messina CR, Dakhllallah F, Abraham B, Alpern Z, Martin C, et al. Body mass index: a marker for significant colorectal neoplasia in a screening population. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(3):285-90.
 22. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? . *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):352-61.
 23. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer.* 2012;118(14):3636.
 24. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):739-50.

-
25. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Health*. 2014;80(5):412-7.
 26. Pinto A. Colorectal Cancer Screening: Efficiency and accession. *GE J Port Gastreterol* 2012;19(3):113-14.
 27. Direção Geral de Saúde. Programa nacional para as doenças oncológicas: orientações programáticas. 2012. <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-3/programas-nacionais-prioritarios-doencas-oncologicas-pdf.aspx> (consultado em 23/11/2015)
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: colorectal cancer screening test use- United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(44):881-8.
 29. Corte CJ, Leong RW. Improving the utility of colonoscopy: Recent advances in practice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):32-44.
 30. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, Zhu F, Ching JY, Wu DC, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut*. 2011;60(9):1236-41.
 31. Grubbs SS, Polite BN, Carney J, Jr., Bowser W, Rogers J, Katurakes N, et al. Eliminating racial disparities in colorectal cancer in the real world: it took a village. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1928-30.
 32. Suh M, Choi KS, Lee HY, Hahm MI, Lee YY, Jun JK, et al. Socioeconomic Disparities in Colorectal Cancer Screening in Korea: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1368.
 33. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS, et al. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1357-67.
 34. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, Aslanian H, Bray T, Cannon JA, et al. Colorectal Cancer Screening, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):959-68; quiz 68.
 35. Fitch K, Pyenson B, Blumen H, Weisman T, Small A. The value of colonoscopic colorectal cancer screening of adults aged 50 to 64. *Am J Manag Care*. 2015;21(7):e430-8.
 36. Wong MC, Ching JY, Chan VC, Sung JJ. The comparative cost-effectiveness of colorectal cancer screening using faecal immunochemical test vs. colonoscopy. *Sci Rep*. 2015 ; 5: 13568.
 37. Meester RG, Doubeni CA, Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL, Levin TR, Quinn VP, et al. Colorectal cancer deaths attributable to nonuse of screening in the United States. *Ann Epidemiol*. 2015;25(3):208-13 e1.

-
38. Gupta S, Sussman DA, Doubeni CA, Anderson DS, Day L, Deshpande AR, et al. Challenges and possible solutions to colorectal cancer screening for the underserved. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju032.
 39. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):627-37.
 40. Rawl SM, Menon U, Burness A, Breslau ES. Interventions to promote colorectal cancer screening: an integrative review. *Nurs Outlook.* 2012;60(4):172-81 e13.
 41. Kim YD, Bae WK, Choi YH, Jwa YJ, Jung SK, Lee BH, et al. Difference in adenoma detection rates according to colonoscopic withdrawal times and the level of expertise. *Korean J Gastroenterol.* 2014;64(5):278-83.
 42. Valori R, Rey JF, Atkin WS, Bretthauer M, Senore C, Hoff G, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy.* 2012 ;44 Suppl 3:SE88-105.
 43. Vleugels JL, van Lanschot MC, Dekker E. Colorectal cancer screening by colonoscopy: Putting it into perspective. *Dig Endosc.* 2016;28(3):250-9.
 44. Ketwaroo GA, Sawhney MS. Quality measures and quality improvements in colonoscopy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(1):56-61.
 45. Garborg K, Holme O, Loberg M, Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(8):1963-72.
 46. Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P, Minarikova P, Minarik M, et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol.* 2014;20(14):3825-34.
 47. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):717-23.
 48. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeyer A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1460-7 e2.
 49. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005;365(9456):305-11.

-
50. Okada T, Tanaka K, Kawachi H, Ito T, Nishikage T, Odagaki T, et al. International collaboration between Japan and Chile to improve detection rates in colorectal cancer screening. *Cancer*. 2016;122(1):71-7.
51. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624-33.
52. Zorzi M, Giorgi Rossi P, Cogo C, F. F, Giorgi D, Grazzini G, et al. A comparison of different strategies used to invite subjects with a positive faecal occult blood test to a colonoscopy assessment. A randomised controlled trial in population-based screening programmes. *Prev Med*. 2014;65:70-6.
53. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002;50(6):840-4.
54. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, van Ballegooijen M, et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012;44(7):695-702.
55. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.
56. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706.
57. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2415-24.
58. Jover R, Herraiz M, Alarcon O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2012;44(4):444-51.
59. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298-306.
60. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update

by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-57.

61. Pickhardt PJ, Kim DH, Pooler BD, Hinshaw JL, Barlow D, Jensen D, et al. Assessment of volumetric growth rates of small colorectal polyps with CT colonography: a longitudinal study of natural history. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):711-20.

62. Meester RG, Doubeni CA, Lansdorp-Vogelaar I, Jensen CD, van der Meulen MP, Levin TR, et al. Variation in Adenoma Detection Rate and the Lifetime Benefits and Cost of Colorectal Cancer Screening: A Microsimulation Model. *JAMA*. 2015;313(23):2349-58.

63. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):659-69.

64. Leggett BA, Hewett DG. Colorectal cancer screening. *Intern Med J*. 2015;45(1):6-15.

65. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):89-95.

66. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2664-9.

67. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):22-30.

68. Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6786-808.

69. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2304-12.

70. Lisi D, Hassan C, Crespi M, Group AS. Participation in colorectal cancer screening with FOBT and colonoscopy: an Italian, multicentre, randomized population study. *Dig Liver Dis*. 2010;42(5):371-6.

71. Greenspan M, Chehl N, Shawron K, Barnes L, Li H, Avery E, et al. Patient Non-adherence and Cancellations Are Higher for Screening Colonoscopy Compared with Surveillance Colonoscopy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2930-6.

72. Cotter J. Colorectal cancer: Portugal and the world. *Acta Med Port*. 2013;26(5):485-6.

-
73. Cremers MI, Marques-Vidal P, Nghd. Colonoscopies in Portuguese district hospitals: a multicentric transverse study. *Dig Liver Dis.* 2006;38(12):912-7.
74. Forno S, Castro-Poças F, Matos M. O cancro colorretal e o rastreio: conhecimentos e atitudes dos portuenses. *GE J Port Gastreterol.* 2012;19(3):118-25.
75. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Health at a Glance 2013: OECD Indicators.* OECD Publishing. 2013. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en (consultado em 12/02/2016)
76. Mendes V. Prevenir o cancro do cólon e recto. *J Port Gastreterol.* 2008;15(4):153-55.
77. Ministério da Saúde. Relatório anual sobre o acesso a cuidados de saúde no SNS 2012. 2013. http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/5FB93D71-8674-4061-8A22-5156F0A6214E/0/12072013_RA_Acesso_2012.pdf (consultado em 12/02/2016)
78. Lin GA, Trujillo L, Frosch DL. Consequences of not respecting patient preferences for cancer screening: opportunity lost. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):393-4.