

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Exames de rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal: uma revisão  
narrativa da literatura**

Fernanda Brum

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Exames de rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal: uma revisão narrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Luciane Noal Calil

Fernanda Brum

Porto Alegre

2021

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Seleção de conteúdos aplicando critérios de busca, inclusão e exclusão.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	5
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	8
<b>OBJETIVO</b> .....	9
<b>MÉTODOS</b> .....	10
<b>RESULTADOS</b> .....	11
<b>DISCUSSÃO</b> .....	12
Colonoscopia .....	12
Sigmoidoscopia flexível .....	12
Enema de bário com duplo contraste .....	13
Colonografia por tomografia computadorizada .....	13
Cápsula endoscópica .....	14
Pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guaiaco .....	14
Pesquisa de sangue oculto através de teste imunoquímico .....	15
Teste imunoquímico fecal associado à detecção de DNA multialvo .....	16
<b>CONCLUSÃO</b> .....	17
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	18

## RESUMO

O câncer colorretal segue uma progressão gradativa prolongada. Se detectado precocemente, 90% das mortes são evitáveis; no entanto, é assintomático em seu estágio inicial. Dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAN) e Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2018, apontam que o câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comum e o segundo mais letal, à nível global. No Brasil, o cenário é semelhantemente alarmante e, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer colorretal foi o terceiro com maior taxa de mortalidade em ambos os sexos, em 2019. Apesar dos dados preocupantes, no Brasil não é implementado programa de rastreamento para câncer colorretal, por não ser considerado custo-efetivo e viável. O objetivo do trabalho é determinar, a partir de referenciais teóricos, quais exames são utilizados no rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal, priorizando métodos de visualização direta e testes fecais. As bases de dados utilizadas foram *UpToDate* e *Pubmed*, e após aplicação de filtros e seleção a partir de critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 13 materiais bibliográficos. Os achados referenciais indicam a colonoscopia, a sigmoidoscopia flexível, o enema de bário com duplo contraste, a colonografia por tomografia computadorizada e a cápsula endoscópica como métodos de visualização direta. Como testes fecais, foram encontrados, a pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guaiaco, a pesquisa de sangue oculto, através de teste imunológico e o teste imunológico fecal associado à detecção de DNA multialvo. Conclui-se que traçar estratégias que estimulem a busca por novas metodologias diagnósticas eficazes, que priorizem a relação custo-efetividade exigidas pelo governo brasileiro, culminem trazendo benefícios e o destaque necessário perante tantas mortes que poderiam ser evitadas.

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é uma doença de etiologia complexa e heterogênea. O número crescente de pacientes diagnosticados nas últimas décadas, com esse tipo de câncer, impulsionou a busca pela elucidação do processo de carcinogênese colorretal. Apesar dos mecanismos envolvidos ainda não terem sido totalmente compreendidos, estudos correlacionam alguns fatores externos como hábitos alimentares, estilo de vida e agentes ambientais; e fatores internos somáticos e hereditários, como importantes interferentes para o desenvolvimento da doença (HADJIPETROU et al., 2017; DOUBENI, 2020; LOKTIONOV, 2020; COMPTON, 2021).

Conforme dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAN) e Organização Mundial de Saúde (OMS), atualizados em 2018, o câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comum e o segundo mais letal, à nível global. No Brasil, o cenário é semelhantemente alarmante e, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, o câncer colorretal foi o segundo câncer mais diagnosticado em homens, ficando atrás apenas do câncer de próstata, o segundo mais diagnosticado em mulheres, precedido pelo câncer de mama, e o terceiro com maior taxa de mortalidade em ambos os sexos, em 2019.

De acordo com o Caderno de Atenção Primária - Rastreamento, elaborado pelo Ministério da Saúde em 2010, poucos países contam com programas nacionais de rastreamento de câncer colorretal e, o protocolo usado por esses é a realização inicial da pesquisa de sangue oculto nas fezes, seguida pela colonoscopia naqueles com resultado positivo. Também é colocado que as evidências científicas até o momento apontam para o início do rastreamento para o câncer colorretal com pesquisa de sangue oculto nas fezes a partir dos 50 anos – idade esta onde a mortalidade para esse tipo de câncer torna-se expressiva – citando que o rastreamento pode evitar um em cada seis casos de câncer colorretal. Neste mesmo material, admite-se a importância da detecção precoce na taxa de mortalidade; mas, apesar disso, o programa de rastreamento de câncer colorretal no Brasil não é considerado viável e custo-efetivo já que aproximadamente 80% dos testes baseados na pesquisa de sangue oculto podem ser falso-positivos, o que leva à necessidade da realização de colonoscopia, aumentando os custos. Levando em consideração as justificativas mencionadas, o programa de rastreamento de câncer colorretal, infelizmente, não é implementado.

O câncer colorretal segue uma progressão gradativa prolongada, desde adenomas benignos à adenocarcinomas malignos. Se detectado precocemente, 90% das mortes são evitáveis; no entanto, é assintomático em seu estágio inicial e surge esporadicamente na população. Portanto, o rastreamento do câncer colorretal deveria ser uma prioridade de saúde pública (TEPUS et al., 2020).

## **JUSTIFICATIVA**

O modo de vida ocidental, que está sendo rapidamente adotado em muitas regiões do mundo, é um fator de risco bem discutido para o câncer colorretal e pode ser direcionado em termos de prevenção primária. Além disso, o desenvolvimento relativamente lento desse tipo de câncer permite uma redução drástica da incidência e da mortalidade por meio da prevenção secundária (HADJIPETROU et al., 2017).

O rastreamento do câncer colorretal pode reduzir a incidência e a mortalidade se realizado com alta qualidade (LIEBERMAN, 2009). Muitos pacientes são diagnosticados no estágio III ou posterior, o que está associado a baixa sobrevida. A triagem pode ajudar a detectar e remover lesões pré-malignas, como adenoma do cólon, ou diagnosticar precocemente o câncer em estágio ainda assintomático para melhorar os resultados. No entanto, um programa de triagem bem-sucedido requer esforços conjuntos de médicos, especialistas e do governo para melhorar a aceitação (CHAN et al., 2017; COMPTON, 2021).

Apesar da importância da prevenção e do diagnóstico precoce do câncer colorretal, são bem reconhecidas as dificuldades inerentes à realidade brasileira relacionadas às condições socioeconômicas desfavoráveis, desconhecimento da população sobre este tipo de câncer, retardo ou mesmo falta de acesso ao sistema de saúde e insuficiente disponibilidade diagnóstica. Esta realidade é responsável pelo atraso do diagnóstico e o tratamento de lesões que, em geral, encontram-se em estágios avançados, mais complexos e demandam internações prolongadas (HABR-GAMA, 2005).

O conhecimento sobre os diferentes métodos para rastreamento do câncer colorretal despertou a busca por alternativas com sensibilidade elevada e baixos riscos ao paciente, evidenciando novos testes que possam substituir os utilizados, atualmente, em programas de rastreamento de câncer colorretal. Essa premissa tem como finalidade impulsionar a implementação em países que, como o Brasil, negligenciam a prevenção secundária.

## **OBJETIVO**

Determinar, a partir de referenciais teóricos, quais exames são utilizados no rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal, priorizando métodos de visualização direta e testes fecais.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura. Esta forma de revisão tem como objetivo principal reunir materiais sobre determinado assunto, sem, necessariamente, predeterminar limites e critérios, e discutir os pontos analisados nos achados bibliográficos sem seguir um protocolo rígido de exclusão. Diante desta definição, optou-se por estabelecer regularidade entre as buscas nas bases de dados escolhidas e a questão-chave: “quais métodos invasivos e quais métodos que utilizam pesquisa em material fecal, são utilizados no rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal?”.

Os resultados foram obtidos a partir de pesquisa eletrônica de artigos indexados nas bases de dados *UpToDate* e *PubMed*. Na base de dados *PubMed*, os filtros aplicados geraram resultados publicados entre 2016 e a primeira quinzena de abril de 2021, textos completos disponíveis gratuitamente, “meta-análise” e “análise” como tipo de artigo selecionado e ordem de exibição por “maior relevância”. Na base de dados *UpToDate* não houve aplicação de filtro, sendo considerados todos os resultados a partir do termo pesquisado. Os termos utilizados para pesquisa na *UpToDate* foram: “*screening tests for early detection of colorectal cancer*” e “*colorectal cancer diagnosis*”, e na *Pubmed* foi: “*screening tests for early detection of colorectal cancer*”.

Os critérios de exclusão aplicados, em ambas as bases de dados, ocorreram por não atenderem à questão-chave e por repetição de publicação. A análise de inclusão deu-se através da leitura dos títulos seguida da leitura dos resumos e, por fim, leitura integral dos artigos.

## RESULTADOS

A primeira base de dados utilizada foi a *UpToDate* que é considerada um dos principais recursos de suporte a decisões médicas por apresentar evidências clínicas atualizadas e confiáveis. Por ser uma base de dados que contém informações em forma de tópicos ou verbetes, a maioria dos materiais selecionados após leitura do título foram excluídos na fase de leitura do resumo, já que haviam repetições em relação ao conhecimento contido, aos padrões de atualização e citações, justificando a seleção de apenas 2 materiais, como visto no Quadro 1.

A base de dados *PubMed* foi escolhida por seu grande acervo e relevante destaque entre as bases de dados mais utilizadas por profissionais da área da saúde. A princípio, mais termos e palavras-chave seriam aplicadas, mas com o número elevado de publicações já encontradas com o termo mencionado no Quadro 1, não se fez necessário. Determinou-se como tipo de artigo meta-análise e análise para refinamento das buscas, visto que após tentativas aplicando outros tipos de artigos, as publicações não apresentavam tantas evidências teóricas e se distanciavam do objetivo do trabalho. A curadoria dos resultados foi feita com cautela e de forma a comparar os estudos selecionados para extrair as informações com maior aplicabilidade diante da questão-chave norteadora.

Base de dados	Filtros aplicados	Termo pesquisado	Resultados	Selecionados após leitura do título	Selecionados após leitura do resumo	Selecionados após leitura integral
UpToDate	All	<i>screening tests for early detection of colorectal cancer</i>	146	27	13	1
		<i>colorectal cancer diagnosis</i>	149	12	7	1
PubMed	<u>Data de publicação:</u> 2016-2021; <u>Disponibilidade do texto:</u> Texto completo gratuito; <u>Tipo de artigo:</u> Meta-análise, Análise; <u>Ordenado por:</u> Maior relevância	<i>screening tests for early detection of colorectal cancer</i>	148	62	24	11

**Quadro 1.** Seleção de conteúdos aplicando critérios de busca, inclusão e exclusão.

## **DISCUSSÃO**

A primeira etapa da triagem para detecção do câncer colorretal – realizada pelo médico – é a identificação do nível de risco do paciente, visto que o nível de risco impacta as recomendações de triagem (DOUBENI, 2021). Vários testes de rastreamento estão disponíveis para detectar o câncer colorretal e os pólipos adenomatosos. Os testes para rastreamento diferem no que diz respeito à sensibilidade e especificidade, evidências de eficácia, conveniência, segurança, disponibilidade e custo (DOUBENI, 2020).

### **Colonoscopia**

A colonoscopia é invasiva e dependente do operador, mas pode detectar e remover pólipos durante o mesmo procedimento. É considerada o método padrão-ouro para o rastreamento do câncer colorretal, pela possibilidade de examinar todo o cólon e reto. Entretanto, existem algumas desvantagens como ter custo elevado, precisar de preparo intestinal com antecedência e haver risco de perfuração. A escolha do teste depende da preferência do paciente, histórico familiar e da probabilidade de adesão (MANKANEY, 2019; HAMZEZHARDEH, 2017; LOKTIONOV, 2020). A colonoscopia de vigilância após três anos é recomendada em pacientes com “achados de alto risco”, compreendendo pelo menos 1 adenoma  $\geq 10$  mm ou com displasia de alto grau,  $\geq 5$  adenomas, ou qualquer pólipo serrilhado  $\geq 10$  mm ou com displasia. Por outro lado, os pacientes sem “critérios de alto risco” não requerem vigilância endoscópica e devem retornar à triagem inicial, geralmente realizada com análise de fezes (IBÁÑEZ-SANZ, 2021).

Alguns estudos demonstram que a colonoscopia é menos eficaz na detecção e, portanto, também, na prevenção da morte relacionada nas lesões apresentadas no lado direito em comparação com àquelas no lado esquerdo. A eficácia potencialmente mais baixa da colonoscopia para câncer colorretal do lado direito pode refletir vieses em alguns estudos observacionais, exame colonoscópico incompleto do cólon direito ou diferenças biológicas em tumores do lado direito, como neoplasias mais planas ou de crescimento rápido (DOUBENI, 2020). Embora a colonoscopia possua grande sensibilidade, a importância de testes auxiliares para determinação do diagnóstico não deve ser desconsiderada.

### **Sigmoidoscopia Flexível**

A sigmoidoscopia flexível está incluída como metodologia para triagem colorretal nas diretrizes dos Estados Unidos, já que as reduções na incidência de câncer colorretal e mortalidade foram demonstradas com este procedimento. Quando usada para triagem, a sigmoidoscopia flexível é recomendada a cada 5 anos em indivíduos de risco médio. Enquanto seus benefícios são limitados ao cólon distal, esta abordagem tem sido amplamente utilizada para triagem em casos onde uma colonoscopia completa pode não ser viável inicialmente (BRAY et al., 2017). A perfuração do cólon é a complicação mais importante da sigmoidoscopia. O preparo intestinal é menos intenso do que para colonoscopia e não é necessária sedação (DOUBENI, 2020). Dada a mudança gradual do câncer colorretal do lado esquerdo para o lado direito que tem sido observada de forma consistente desde a década de 1960, a colonoscopia continua a dominar as modalidades de triagem endoscópica (BRAY et al., 2017). Assim, como a colonoscopia, a sigmoidoscopia flexível permite extração de pólipos e massas anormais encontradas, permitindo realização de exames relacionados à biópsia. Porém, a literatura possui tendência a exaltar as desvantagens desta técnica sem incluir claramente, com medidas padronizadas e teoria robusta, quais as barreiras existentes para o uso da sigmoidoscopia flexível.

### **Enema de Bário com Duplo Contraste**

É um método de triagem mais barato que a colonoscopia, mas o intestino precisa ser preparado com antecedência; é um procedimento invasivo e a polipectomia ou biópsia não é possível (HAMZEHZADEH, 2017). Envolve um estudo de raios-X do cólon e reto após a injeção de ar e bário transretalmente. Antes considerada uma ferramenta de rastreamento de rotina, seu papel diminuiu desde a introdução de outras modalidades de investigação. Embora fosse o método de rastreamento mais seguro próximo à pesquisa de sangue oculto nas fezes, com uma taxa de perfuração de 1 em 25.000 casos, a sensibilidade para pólipos  $\geq 10$  mm foi de apenas 48%, tornando-o subótimo para o rastreamento (LEUNG et al., 2016).

### **Colonografia por tomografia computadorizada**

Nos últimos anos, o uso de colonografia por tomografia computadorizada substituiu o enema de bário com duplo contraste como triagem radiográfica alternativa à colonoscopia. Quando utilizada para triagem, o intervalo sugerido é de 5 anos em

indivíduos com risco médio, mas este intervalo recomendado ainda está sendo discutido (BRAY et al., 2017).

A colonografia por tomografia computadorizada foi descrita pela primeira vez em 1994. Esta fornece uma avaliação estrutural não invasiva do cólon. Em comparação com a colonoscopia convencional, a colonografia por tomografia computadorizada é livre de sedação e tem um risco extremamente baixo de perfuração intestinal (0,005% -0,059%). Além disso, a avaliação dos órgãos proximais pode ser realizada ao mesmo tempo. Um preparo intestinal de menor volume pode ser usado e o risco de radiação é insignificante. Sua principal desvantagem é que a biópsia não é possível, podendo o paciente necessitar de um segundo procedimento com outro preparo intestinal, impondo custos adicionais e desconforto ao paciente. Seu papel no rastreamento do câncer colorretal permanece discutível (LEUNG et al., 2016).

### **Cápsula endoscópica**

A endoscopia do cólon por cápsula requer preparo intestinal, mas não requer sedação ou ajustes na dieta ou medicação (DOUBENI, 2020). Relatou-se que sua sensibilidade e especificidade para pólipos significativos chega a 83% e 89%, respectivamente. A Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal recomenda a cápsula endoscópica como um método alternativo de triagem para indivíduos de risco médio. Em fevereiro de 2014, este método também recebeu autorização do *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América para uso em pacientes após colonoscopia incompleta. Também é comprovado que é benéfico quando o paciente não deseja ou não pode se submeter à colonoscopia. Com sua captação presumida aumentada, é uma modalidade de rastreamento do câncer colorretal nova e promissora. As desvantagens incluem: impacto gastrointestinal e retenção da cápsula, que pode exigir a remoção endoscópica ou cirúrgica, alto custo (LEUNG et al., 2016) e a não possibilidade de biópsia ou remoção de pólipos (DOUBENI, 2020).

### **Pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guaiaco**

A pesquisa de sangue oculto nas fezes baseia-se na identificação de hemoglobina no material fecal, visto que carcinomas do cólon sangram. Um dos testes mais utilizados é a pesquisa de sangue oculto com uso do guaiaco, que detecta sangue oculto no trato digestivo superior e inferior, através da ação de oxirredução do grupo heme por adição de

peroxidase. É considerado um método não invasivo, mas quando se tem resultado positivo é recomendada a realização de uma colonoscopia. Quanto à sua especificidade, estudos mostram que para casos de adenomas avançados e câncer este é limitado, já que aproximadamente de 13% a 42% destes, quando positivos, apresentam colonoscopia negativa. Além disto, limitações como sangramento esporádico de lesões, podem apresentar resultados falso-negativos; e lesões em estágio inicial, sangram com menos frequência; assim, há uma tendência maior para esse teste detectar lesões avançadas e não identificar lesões pré-cancerosas. Os resultados deste tipo de teste são positivos em cerca de 50 a 65% dos pacientes com câncer colorretal e, em 25 a 40%, em pacientes com pólipos. Apesar das limitações, a triagem utilizando a pesquisa de sangue oculto com guaiaco, reduziu a mortalidade de câncer colorretal em adultos com 45 a 80 anos (BRAY et al., 2017; BRAGA et al., 2017; QASEEM et al., 2019).

### **Pesquisa de sangue oculto através de teste imunoquímico**

A pesquisa de sangue oculto por método guaiaco é realizada há muito tempo como um teste de triagem para câncer colorretal. No entanto, sua sensibilidade e especificidade para detecção de câncer colorretal são menores do que o teste imunoquímico fecal, que usa anticorpos produzidos contra a porção globina da hemoglobina humana. Isso ocorre, porque a pesquisa de sangue oculto por método guaiaco depende da ação oxirredutora entre a porção heme da hemoglobina e o ácido guaiacônico, que pode ser afetada por muitos fatores na dieta diária, como consumo de produtos derivados de animais. Também, não há distinção entre sangramento do trato gastrointestinal superior e inferior; enquanto o teste imunoquímico, visa a detecção da hemoglobina no trato gastrointestinal inferior, pois a hemoglobina do trato gastrointestinal superior será degradada quando chega à porção gastrointestinal inferior. Esta característica permite que o teste imunoquímico detecte especificamente o sangramento do trato gastrointestinal inferior e, portanto, detecte as doenças com sangramento, como adenoma, pólipos, doenças inflamatórias e câncer colorretal. Como a pesquisa de sangue oculto tem muitas desvantagens na triagem de câncer colorretal, o teste imunoquímico está ganhando mais espaço atualmente no rastreamento deste (SONG et al., 2016; TRIANTAFILLIDIS et al., 2017; CHAN et al., 2017; QASEEM et al., 2019; IBÁÑEZ-SANZ, 2021).

Programas de rastreamento baseados em teste imunoquímico fecal foram associados a uma redução de 22% na mortalidade por câncer colorretal. Além disso, as vantagens do teste imunoquímico sobre o método utilizando guaiaco incluem: aumento

da especificidade, uma vez que os anticorpos se ligam apenas à globina humana, não apresentar falso-positivo por perda de sangue proximal ao cólon, ausência de interferência no resultado de antioxidantes tais como vitamina C ou peroxidases vegetais, emprego de menos amostras de fezes (uma em comparação com três necessárias para realização do método utilizando guaiaco) e a possibilidade da análise ser automatizada (HAMZEZHARDEH, 2017; QASEEM et al., 2019).

### **Teste imunológico fecal associado à detecção de DNA multialvo**

O teste imunológico fecal associado à detecção de DNA multialvo é uma técnica de triagem emergente, que combina teste imunológico com teste de biomarcadores de DNA alterados em células de câncer colorretal eliminadas nas fezes, visto que o DNA liberado nas fezes por neoplasias colorretais pode revelar mutações genéticas e mudanças epigenéticas que ocorrem durante a carcinogênese. Este método apresenta maior sensibilidade, mas menor especificidade do que o uso de teste imunológico isolado na detecção do câncer colorretal. A metilação de genes específicos do DNA ainda é alvo de investigação e os genes mais comuns utilizados são: *BMP3*, *NDGR4*, *SEPT9*, *SFRP2*, *SPG20*, *TFPI2* e *VIM*. Estes já demonstraram sensibilidades de diagnóstico entre 50% e 92% e especificidades entre 80% e 100% para detecção do câncer colorretal. Combinar vários genes metilados é uma técnica para aumentar a confiabilidade do método (SONG et al., 2017; LOKTIONOV, 2020).

## CONCLUSÃO

Conforme citado anteriormente, exames de rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal são cruciais para diminuir a taxa de mortalidade por este tipo de câncer e até mesmo, impedir que seja gerado.

Os testes não invasivos de maior destaque estão relacionados à análise de material fecal; sendo estes, a pesquisa de sangue oculto pelo método de guaiaco, a pesquisa de sangue oculto através de imunohistoquímica e, como um dos métodos utilizados mais modernos e recente, o teste imunológico fecal associado à detecção de DNA multialvo.

Os métodos baseados em visualização direta são, basicamente, a colonoscopia, a sigmoidoscopia flexível, o enema de bário com duplo contraste, a colonografia por tomografia computadorizada e a cápsula endoscópica. Dentre estes, os que possibilitam a retirada de pólipos e, conseqüentemente, a biópsia, são a colonoscopia e a sigmoidoscopia flexível.

Diante do cenário brasileiro, a implementação de programas de rastreamento para detecção precoce do câncer colorretal é imprescindível. A busca por métodos que garantam diagnóstico precoce, e que se encaixem nos padrões de custo-efetividade e viabilidade exigidos pelo governo, precisa ganhar o destaque necessário perante tantas mortes que poderiam ser evitadas.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Causas e prevenção. Estatísticas de câncer. 2020. Disponível em: 07 de março de 2021. URL: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
2. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Folha informativa - Câncer. 2018. Disponível em: 07 de março de 2021. URL: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Caderno de Atenção Primária. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
4. Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Sep;25(5):422-7.
5. Chan PW, Ngu JH, Poh Z, Soetikno R. Triagem do câncer colorretal. *Singapore Med J*. Jan 2017; 58 (1): 24-28.
6. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Câncer colorretal, rastreamento e atenção primária: Uma mini revisão da literatura. *World J Gastroenterol*. 7 de setembro de 2017; 23 (33): 6049-6058.
7. Habr-Gama, Angelita. Câncer coloretal: a importância de sua prevenção. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v. 42, n. 1, pág. 2-3, março de 2005. Disponível em: 05 de março de 2021. URL: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000428032005000100002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000428032005000100002&lng=en&nrm=iso).
8. Tepus M, Yau TO. Non-Invasive Colorectal Cancer Screening: An Overview. *Gastrointest Tumors*. 2020 Jul;7(3):62-73.
9. Gautam Mankaney, MD , Richard Andrew Sutton , DO e Carol A. Burke , MD. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, junho de 2019, 86 (6) 385-392.
10. Bray C, Bell LN, Liang H, Collins D, Yale SH. Triagem de câncer colorretal. *WMJ*. Fevereiro de 2017; 116 (1): 27-33.
11. Hamzehzadeh L, Yousefi M, Ghaffari SH. Colorectal Cancer Screening: A Comprehensive Review to Recent Non-Invasive Methods. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Jul 1;11(3):250-261.

12. Ibáñez-Sanz G, Sanz-Pamplona R, Garcia M, On Behalf Of The Msic-Sc Research Group. Future Prospects of Colorectal Cancer Screening: Characterizing Interval Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 16;13(6):1328.
13. Leung WC, Foo DC, Chan TT, Chiang MF, Lam AH, Chan HH, Cheung CC. Alternatives to colonoscopy for population-wide colorectal cancer screening. *Hong Kong Med J*. 2016 Feb;22(1):70-7.
14. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019 Nov 5;171(9):643-654.
15. Moore JS, Aulet TH. Colorectal Cancer Screening. *Surg Clin North Am*. 2017 Jun;97(3):487-502.
16. Simon K. Desenvolvimento do câncer colorretal e avanços no rastreamento. *Clin Interv Aging*. 19 de julho de 2016; 11: 967-76.
17. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2018 Jul;22(7):481-498.
18. Song LL, Li YM. Testes não invasivos atuais para rastreamento do câncer colorretal: Uma visão geral dos testes de rastreamento do câncer colorretal. *World J Gastrointest Oncol*. 15 de novembro de 2016; 8 (11): 793-800.
19. Triantafillidis JK, Vagianos C, Gikas A, Korontzi M, Papalois A. Rastreamento de câncer colorretal: o papel do médico de atenção primária. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Janeiro de 2017; 29 (1): e1-e7.
20. Song L, Jia J, Peng X, Xiao W, Li Y. The performance of the SEPT9 gene methylation assay and a comparison with other CRC screening tests: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Jun 8;7(1):3032.
21. Loktionov A. Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins? *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Feb 15;12(2):124-148.
22. Braga, D Conci; Bortolini, Silvia Mônica; Quadros, Neudy Juliano; Panazolo, Cristiano Abel; Debarba, Lucas Vinicius Bortoli; Corrêa-Junior, Jêse Batista; Alberton Neto, Orlando. Colorrectal cancer screening through fecal occult blood test - a population based study. *GED gastroenterol. endosc. dig* ; 36(2): 60-64, *Abr.-Jun. 2017*.

23. Doubeni, C. Tests for screening for colorectal cancer. Disponível em: 10 de março de 2021. URL: [https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer?search=screening%20tests%20for%20early%20detection%20of%20colorectal%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer?search=screening%20tests%20for%20early%20detection%20of%20colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
24. Compton, CC. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Disponível em: 10 de março de 2021. URL: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer?search=colorectal%20cancer%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer?search=colorectal%20cancer%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4).