

ANÁLISE DOS MÉTODOS NA PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES

ANALYSIS OF METHODS IN THE FECAL OCCULT-BLOOD TESTING

Jefferson Celli Honório¹
Maria Regina Pinheiro Tizzot²

RESUMO

A pesquisa de sangue oculto nas fezes tem um papel importante na detecção precoce de doenças gastrointestinais. Dentre estas, destaca-se o câncer colo-retal, que detectado em seu estágio inicial, tem melhor prognóstico e menor taxa de mortalidade a ele associada. Ainda hoje, a metodologia mais utilizada para esta pesquisa é o método colorimétrico. Esta técnica requer a prescrição prévia de dietas prolongadas. Mais recentemente, incorporou-se um novo método baseado na pesquisa imunológica com uso de anticorpos monoclonais específicos para hemoglobina humana. Esse teste facilita a preparação do paciente para a realização do exame, apresenta alta sensibilidade e especificidade, reduzindo os resultados falso-positivos, e desta forma, contribuindo significativamente para melhoria dos resultados no diagnóstico das doenças colo-retais.

Descritores: Sangue oculto, câncer de colo-retal, métodos.

ABSTRACT

The fecal occult blood testing has an important role in early detection of gastrointestinal diseases. Among these, stands out colorectal cancer, which found in its early stages, has a better prognosis and lower mortality rate associated with it. Even today, the methodology being used for this research is the colorimetric method. This technique requires a prior prescription diet prolonged. More recently, he joined a new method based on research immunochemistry with monoclonal antibodies specific for human hemoglobin. This test facilitates the preparation of the patient for the examination, high sensitivity and specificity, reducing false-positive results and thus contributing significantly to improved performance in the diagnosis of colorectal diseases.

Descriptors: Occult blood, colorectal cancer, methods.

Biografia

1 Acadêmico do oitavo período de Farmácia da UNIBRASIL – Faculdades Integradas do Brasil, Curitiba (PR) Email: jefferson_celli@hotmail.com

2 Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Ciências (Bioquímica) (UFPR). Professora da Escola de Saúde da UNIBRASIL – Faculdades Integradas do Brasil, Curitiba (PR).

INTRODUÇÃO

A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSO), utilizada desde 1864, é um importante critério na investigação de doenças colo-retais que cursam com perda oculta de sangue nas fezes, principalmente no rastreamento de câncer colo-retal (CCR) em pacientes sem fatores de risco, sendo mulheres e homens igualmente afetados. É um exame recomendado especialmente para indivíduos com faixa etária igual ou superior a 50 anos. ^(9, 11, 25)

O câncer colo-retal está relacionado com tumores que atingem o intestino grosso (cólon e reto). ⁽⁹⁾

O envelhecimento também contribui para o aumento da suscetibilidade à transformação maligna devido a mudanças que este pode ocasionar nas células, associados a esses fatores de risco citados acima. ⁽¹⁷⁾

Esses fatores, envolvidos na etiologia do câncer colo-retal, têm origem genética, ambiental, dietética ou por predisposição a certas doenças. Entre os fatores dietéticos, destacam-se principalmente as alimentações ricas em gorduras, devido à alta produção de ácidos biliares, provenientes do seu metabolismo, que são mutagênicos e citotóxicos. Outro fator que pode levar a um maior contato desses agentes com a mucosa intestinal é uma dieta pobre em fibras. ^(2, 26, 27,28)

Entre os ambientais, destacam-se fatores ocupacionais como inalação de pó, exposição à fumaça, ocupação industrial, e radioterapia. A predisposição às doenças genéticas como HNPCC (Câncer Colo-retal Hereditário Não-Polipose), doença inflamatória intestinal, pólipos ademonatosos e o tabagismo, aumentam as chances do desenvolvimento do CCR. ^(2,29)

O câncer colo-retal é o quinto câncer mais diagnosticado no Brasil, sendo a quarta causa mais importante de mortes por câncer no país. ^(1,4) No Brasil, anualmente cerca de cem mil indivíduos vão a óbito, com um pequeno aumento da prevalência no sexo masculino. ⁽⁶⁾ Em 2008, o INCA relatou a incidência de colo-retal de 13 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres, ocupando a quarta posição na região Sul do país. ⁽³⁰⁾

Os pacientes sem fatores de risco, com idade igual ou superior a 50 anos, são enquadrados na população de baixo risco. Em contrapartida, pacientes com histórico familiar de CCR em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipos maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho, podem ser classificados como de Risco Moderado. Por último, indivíduos

com história familiar de CCR hereditário na forma de polipose adenomatosa familiar, (HNPCC) ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma da pancolite, cujo risco é pelo menos duas vezes maior de desenvolvimento de câncer do que aqueles sem história familiar, são classificados como de Alto Risco para desenvolver CCR. (7, 31)

O câncer colo-retal é uma doença de caráter crônica e insidiosa, sendo de fundamental importância a procura de métodos que permitam o seu diagnóstico precoce. O rastreamento permite tanto a prevenção primária (pólipos adenomatosos), quanto à prevenção secundária (lesões malignas). (25) Portanto, na prevenção e detecção precoce do CCR destaca-se a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Os indivíduos que apresentam pesquisa positiva devem ser submetidos à colonoscopia para confirmação com biópsia e segmento médico. (25)

METODOLOGIA

Este trabalho se baseia na revisão bibliográfica da literatura científica pertinente aos métodos de detecção de sangue oculto nas fezes como prevenção primária e detecção precoce das doenças colo-retais.

De acordo com MACEDO (1987) “a pesquisa bibliográfica é entendida como o planejamento global-inicial de qualquer trabalho de pesquisa, o qual envolve uma série de procedimentos metodológicos, configurados em etapas de trabalho”. Para SEVERINO (2002) o próximo passo da interpretação é a crítica. “O que se pretende durante a leitura analítica é a formulação de um juízo crítico, de uma tomada de posição, enfim, de uma avaliação cujos critérios devem ser delimitados pela própria natureza do texto lido”.

A bibliografia, segundo MANZO (1971), oferece meios para definir, problemas já conhecidos, como também explorar novas áreas onde os problemas não se cristalizaram suficientemente”.

DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS

Para realização do PSO, de um modo geral, é empregado o método imunológico e/ou o método do guaiaco e suas modificações, cujo fundamento baseia-se na detecção da hemoglobina nas fezes, ou seja, através dos efeitos catalíticos dos compostos do heme sobre a oxidação de substâncias orgânicas.

CUIDADOS PRÉVIOS AO EXAME

Devido ao fato do teste ser baseado na reação com a atividade da heme peroxidase, faz com que o teste possa ter reação positiva com outras peroxidases nas fezes, presentes em certos alimentos ou medicamentos. Portanto, deve-se fazer uma dieta especial e rigorosa com restrições antes da coleta da amostra. ⁽¹⁹⁾

O paciente deve fazer uma dieta específica por 3 a 4 dias antes de realizar o exame, não podendo ingerir carne vermelha, certas frutas como banana, melão; hortaliças como rabanete, nabo, brócolis, couve-flor, espinafre, tomate. Restringe-se igualmente o uso de medicamentos como corticosteróides, quimioterápicos, aspirina, antiinflamatórios não hormonais e suplementos alimentares contendo ferro, ou altas doses de vitamina C, por apresentarem o potencial de provocar pequenas perdas sanguíneas do trato gastrointestinal superior, e também não deve ser coletada amostra durante ou dentro de três dias de um período menstrual. ^(1,24) Bebidas alcoólicas devem ser descontinuados nos sete dias que antecedem a colheita da amostra. Caso os pacientes não sigam as orientações corretamente, ou os procedimentos adequados para o preparo dos pacientes forem incorretamente informados, a probabilidade de resultados falso-positivos aumenta consideravelmente. ⁽³⁾

REAÇÃO DO GUÁIACO

O exame baseia-se na reação do guáico, que tem como princípio a atividade pseudoperoxidase da hemoglobina, liberando o oxigênio do peróxido de hidrogênio do heme, que por sua vez catalisa a oxidação dos compostos fenólicos presentes no guáico (incolor) resultando na formação de quinona colorida (azul), e devido a isso, também chamado de método colorimétrico. ⁽⁸⁾ O guáico é extraído da planta *Guaiacum officinale*. ⁽⁵⁾

A técnica consiste em colocar uma quantidade pequena de fezes sobre um pedaço de papel de filtro, adicionando duas gotas de ácido acético glacial, duas gotas de uma solução recém-preparada de álcool etílico saturada com goma-guáico em pó e duas gotas de peróxido de hidrogênio a 3%. Após misturar bem com um bastão, observa-se a cor imediatamente e ao fim de cinco minutos. Ao mesmo tempo acrescenta-se aos reagentes sobre o papel filtro uma gota de sangue a pequena quantidade de fezes, utilizados como controle positivo. ⁽¹⁵⁾

A positividade da reação é considerada quando uma coloração azulada é desenvolvida imediatamente. Uma coloração esverdeada ou ausência de mudança de cor é indicativa de reação negativa.

TESTE DE HAEMOCULT

Em 1967, David H. Greeger, utilizou pela primeira vez na Alemanha para o estudo de rastreamento de pesquisa de sangue oculto nas fezes, uma modificação da técnica do teste do guáiacos, em uma população de homens e mulheres, com idades superiores a 45 anos, denominando esta técnica como teste de Haemocult.⁽¹⁶⁾

O Teste de Haemocult baseia-se na coleta de três amostras de fezes que são espalhadas em uma camada fina na parte da frente de um envelope para teste, no qual serão aplicadas duas gotas de solução (resina do guáiacos) para revelação. Caso o teste apresente resultado positivo, após 30 segundos haverá uma coloração azul a qual provem da conversão do guáiacos incolor pela ação da atividade pseudoperoxidase na presença de um desenvolvedor presente no envelope que contém peróxido de hidrogênio. Caso seja negativo não haverá mudança de coloração.⁽¹⁶⁾

TESTE HEXAGON OBSCREEN

Pode-se citar outro método que utiliza o guáiacos modificado, de acordo com Greeger semelhante ao Teste de Haemocult, chamado de HEXAGON OBScreen. Esse método é composto de um papel impregnado com guáiacos emoldurado por um cartão grosso que permite a aplicação de amostras de um lado e o desenvolvimento e interpretação de outro lado. Quando uma amostra fecal contendo sangue oculto é aplicada no papel teste, o contato é feito entre a hemoglobina e o guáiacos. A reação da pseudoperoxidase ocorrerá após 30 segundos com a formação do cromatógeno azul.⁽⁸⁾

REAÇÃO DA BENZIDINA

A reação da benzidina, também conhecido como Adler-Ascarelli, baseia-se na atividade de peroxidase do sangue que decompõe o peróxido de hidrogênio, liberando o oxigênio que por sua vez oxida a benzidina, alterando sua estrutura, fenômeno que é perceptível, sob o ponto de vista experimental, com o aparecimento da coloração azul da solução.⁽²⁰⁾

A técnica consiste em espalhar pequena quantidade de fezes sobre o papel de filtro limpo e colocar duas gotas de água oxigenada sobre o esfregaço. Adicionar duas gotas de solução de benzidina. Observar a cor imediatamente.⁽¹⁵⁾

Se não houver mudança de cor, a reação é negativa. Cor esverdeada-azulada

é reação fracamente positiva, sendo a cor azul intensa indicativo de reação positiva.

REAÇÃO DE MEYER-JOHANNESSEN

Esse método consiste na redução da fenolftaleína pelo zinco para anidrido ftálico, que é oxidado pelo oxigênio liberado da água oxigenada pelo sangue, transformando-se de novo em fenolftaleína. Tem-se uma coloração vermelha pelo fato do meio ser alcalino. ⁽¹⁵⁾

Coloca-se 5 ml de uma diluição de fezes próximo a 5% em um tubo de ensaio e adiciona 0,5 a 1,0 ml do reativo de Meyer-Johannessen, em seguida, duas a quatro gotas de água oxigenada. Caso haja presença de sangue, surge uma coloração vermelha imediatamente. As diferentes variações da coloração avermelhada são classificadas em positivas de uma a quatro cruzes. ^(1,15)

Os testes citados acima requerem dieta especial antes do exame feita pelo paciente, já descrita anteriormente.

MÉTODO IMUNOQUÍMICO

Esse método é um teste imunoensaio cromatográfico utilizando dois anticorpos monoclonais para a detecção da hemoglobina humana nas fezes. Na presença de um conjugado de ouro coloidal-anticorpo monoclonal anti-hemoglobina humana, é colocada a amostra, que se move cromatograficamente na membrana por ação capilar. Caso haja presença de hemoglobina na amostra, ocorre uma ligação com o conjugado e o aparecimento de uma linha colorida na região onde está imobilizado o anticorpo anti-hemoglobina, indicando um resultado positivo. Como a mistura continua a migrar na membrana, forma-se uma segunda linha colorida onde está aplicado o anticorpo de controle, que significa que o teste se processou adequadamente. ^(32,33,34,35,36)

Este é o único método no qual são dispensados os cuidados e preparativos dos pacientes, citados como essenciais para todas as demais técnicas citadas. Pelo fato de utilizar anticorpos criados contra a molécula de globina da hemoglobina humana, esse teste detecta a presença intacta de hemoglobina humana ou os produtos da sua degradação precoce. Eles evitam a interferência de compostos que são conhecidos por afetar os testes de sangue oculto.

A técnica consiste na introdução de um bastão com amostra fecal em um tubo de preparo contendo solução tampão. Como o sangue se distribui de forma irregular, e não homogênea nas fezes, necessita-se a coleta aleatória em pelo menos 3

regiões diferentes da amostra. Após homogeneizar a amostra com a solução tampão, aplica-se sobre a membrana capilar onde se encontra imobilizado os anticorpos monoclonais anti-hemoglobina humana . A leitura é feita após 5 minutos. A formação de uma linha vermelha na posição de controle (C) e outra linha na posição de teste (T), indica resultado positivo. ^(36,37)

DISCUSSÃO

O câncer, em geral, é considerado um problema de saúde pública de dimensões nacionais. ⁽⁷⁾

De acordo com os estudos citados, existem vários métodos que podem ser utilizados para pesquisa de sangue oculto nas fezes. Assim sendo, destaca-se aquele que facilita a adesão e com resultados mais confiáveis, devido à ausência de restrição em relação à dieta e por apresentar menores índices de resultados falsos positivos.

O teste de imunoquímica garante uma maior adesão, confiabilidade e conformidade ao rastreio do CRC do que os demais testes e essa diferença é independente do prestador de teste. Os testes colorimétricos apresentaram maior variabilidade entre centros de prevalência de exames, especialmente o teste de guáiacó, devido à falta de clareza por parte do paciente em relação à dieta, que é um fator interferente quanto à confiabilidade dos resultados desse exame. O sucesso de implementação de um programa de rastreio exige um período de padronização do teste de leitura em para evitar a sobrecarga de trabalho inesperado para os serviços de colonoscopia. ⁽³⁹⁾

REFERÊNCIAS

- 1 – Altenburg FLI; Biondo-Simões MLP; Santiago A. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com alterações nas colonoscopias. [periódico na internet] 2007 [citado 2009 maio 19]; 27(3): 304-309. disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbc/v27n3/09.pdf>
- 2 - Araújo SF, Costa, AF. Colonoscopia no Câncer colorretal. Disponível em: URL: <http://www.colorretal.com.br/conteudocompleto.asp?cidconteudo=130> Acessado em: 26 maio 2009.
- 3 - Diz, FM, Gondim ANS, Brito AMG. Avaliação da Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes Sob o Ponto de Vista dos Profissionais Gastroenterologistas e das Análises Clínicas na Cidade de Aracaju, Sergipe. [periódico na internet] 2006 [citado 2009 agosto 18]; ed 77. Disponível em: http://www.newslab.com.br/newslab/ed_antiores/77/art01/art01.pdf
- 4 – Fang CB. Rastreamento do câncer colo-retal. [periódico na internet] 2002 [citado 2009 maio 17]; v 48 n.4 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_artext&pid=s0104-42302002000400020
- 5 - Farmacopéia 1 ed p 495.
- 6 - Haas P. Câncer colo retal no Brasil: consumo de grãos integrais como prevenção. [periódico na internet]. 2007. [citado 2009 Out 14]; v 39: 231-235. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_39_03/rbac_39_3_16.pdf
- 7 – Habr AG. Câncer colorretal – A importância de sua prevenção. [periódico na internet]. 2005 [citado 2009 Maio 26] ; v 42 n.1 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000428032005000100002&script=sci_arttext
- 8 – Human G. HEXAGON OBSreen. Núcleo Diagnóstico Produtos Especializados Ltda. 2008. [citado 2009 Out 01] Disponível em: http://www.invitro.com.br/novosite/site_arquivos/pdf/hexagon_obsreen.pdf – INCA. Câncer colorretal. Disponível em url: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=325 acessado em: 26 maio2009.

- 10 - Inca – Normas e recomendações. 2002, 48:317-32. Disponível em URL: http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v03/pdf/normas.pdf
Acessado em 04 set 2009.
- 11 – Klug W, A. Jatoba MP, Candelaria PAP, Fang CB, Capelhuchnik P. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e achado colonoscópico em 60 pacientes. [periódico na internet] 2008 [citado 2009 maio 17]. 425-430. disponível em: http://www.sbc.org.br/revista/nbr284/p425_430.htm.
- 12 - Labtest. Informação continuada para laboratórios clínicos. 2005. disponível em url: <www.labtest.com.br/download.php?a=115>. acessado em: 20 maio 2009.
- 13- Macedo, ND. Iniciação à Pesquisa Bibliográfica. São Paulo: Loyola, 1995.
- 14 - Manzo AJ. Manual para la preparación de monografías: una guía para presentar informes y tesis. Buenos Aires: Humanistas, 1971.
- 15 - Lima AO, Soares JB, Greco JB, Galizzi J, Caçado R. Métodos de laboratório aplicados a clinica – Técnica e interpretação. 8 ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2001. p 5-15; 5-16.
- 16 - Moreira H, Azevedo IF, Leite ACA, Soares EP, Sebba F. Pesquisa de Sangue Oculto nas fezes pelo Teste de Haemocult.[periódico na internet] 1982 [citado 2009 maio 20]; 2(4): 134-136. Disponível em:http://www.sbc.org.br/pdfs/02_4/04.
- 17- Sabioni KS. Câncer. Disponível em URL:<http://www.ufv.br/dbg/BIO240/ac04.htm>.
Acessado em: 15 out 2009.
- 18 - SEVERINO, A.J. Metodologia do Trabalho Científico. 21. ed., São Paulo: Cortez, 2002.
- 19 – Gastroenterology WO.Triagem do câncer colorretal. 2007. Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening_pt.pdf
Acessado em: 14 out 2009.
- 20- Chemello E. Química virtual. 2007. Disponível em: http://www.quimica.net/emiliano/artigos/2007jan_forense2.pdf. Acessado em: 15 out 2009.
- 21- Greegor D H. A Progress Report – Detection of Colorectal Câncer Using Guaiac Slides, Câncer [periódico na internet] 1972 [citado 2009 Out 15]; 22, 360. Disponível

em: <http://intl-caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/22/6/360.pdf>

22- Young GP, John JB, Winawer MD, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. [periódico na internet] 2002 [citado 2009 out 14]; 97: 2499-2507. Disponível em:

<http://www.nature.com/ajg/journal/v97/n10/abs/ajg2002643a.html>

23- Richter JM. Occult gastrointestinal bleeding. [periódico na internet]. 1994. [citado 2009 Out 12]. 23(1):53-66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8132300>

24- Weiser KS, Burch J, Duffy S, John JS, Smith S, Westwood M, Kleijnen J. Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness of Faecal Occult Blood Tests Used in Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review. [periódico na internet] 2007. [citado 10 out 2009] Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/CRD_Reports/crdreport36.pdf

25- Infotec. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e prevenção do câncer colorretal. Disponível em URL: www.labtest.com.br/download.php?a=1157. Acessado em:

02 set 2009. 26- Arnold K. *Detecção precoce do câncer colo-retal [periódico na internet] 1981 [citado 15 out 2009]. Vol 1 . Disponível em:* http://sbc.org.br/pdfs/01_1/08.pdf

27 – Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos Dietéticos de Pacientes com Câncer Colorretal em Fase Pós-operatória. [periódico na internet] 2006 [citado 14 out 2009] Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_53/v03/pdf/artigo1.pdf

28- Campos F. Dieta e câncer colorretal: evidências atuais. 2006 Disponível em URL: http://www.proctosite.com/newsletter/conteudo.php?id_conteudo=19&id_informativo=6&id_informativo_edicao=6. Acessado em: 15 out 2009

29- Jr JCMS . Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais II – câncer colorretal – fatores de riscos e prevenção. [periódico na internet] 2007 [citado 15 out 2009] vol.27 no.4 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802007000400016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.

30- Inca. Estimativa 2008 - Incidência de câncer no Brasil. 2007 .Disponível em URL:

<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf> . Acessado em 15 out 2009.

31- Abrahão LJ, Oliveira ACAA, Junior LJA. Câncer de cólon na doença inflamatória intestinal. [periódico na internet] 2005 [citado 15 out 2009] v.5, n.4, p.183-187. Disponível em: <http://www.socgastro.org.br/site/scripts/revistas/jbg04/jbg405cancercolon.pdf>

32- Allison JB, Takawa IS, Ransom LJ, Adrian AL. A comparison of fecal occult blood tests for Colorectal-cancer screening. [periódico na internet] 1996 [citado 16 out 2009] 334:155-159. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/334/3/155>

33- Saito H. Screening for Colorectal Cancer by Immunochemical fecal occult blood testing (Review). [periódico na internet] 1996 [citado 16 out 2009] 87:1011-1024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957057>

34- Mandel, JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal occult Blood [periódico na internet] 1993 [citado 16 out 2009] 13;328(19):1365-71. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474513>

35- American Cancer Society, Inc. Cancer reference Information:Can Colon and rectum Cancer be found early? http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3x_Can_Colon_and_rectum_cancer_be_found_early.asp

36- Laborlab. Teste de Sangue Oculto (FOB). Disponível em URL:<http://www.laborlab.com.br/new/arquivos/imunologia/file4.pdf> Acessado em: 15 set 2009.

37 – Labtest. Pesquisa de sangue oculto nas fezes. 2005. Disponível em URL: www.labtest.com.br/download.php?a=224 .Acessado em: 01 set 2009.

38 – Newprov. Reativo de Meyer. Disponível em URL: http://www.newprov.com.br/busca_selectProduto.php?id_prod=234. Acessado em: 16 out 2009;

39- Federici A, Rossi AG, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. [periódico na internet] 2005 [citado 16 out 2009]. 12:83–88. Disponível em: <http://jms.rsmjournals.com/cgi/reprint/12/2/83>.