

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Influência dos hábitos e outros fatores no desenvolvimento de câncer de colo
retal (CCR).**

Carolina Villela Marçal

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2021

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo amor e apoio, por estarem sempre ao meu lado em todas as minhas escolhas.

À minha orientadora, por todo o suporte e compreensão ao longo desta jornada.

Às minhas amigas de faculdade, por me acompanharem durante esses 6 anos de graduação, e compartilharem tantos momentos inesquecíveis.

SUMÁRIO

	Pág
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS	8
RESUMO	9
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4.1 CÂNCER COLORRETAL	15
4.1.1 Cólon e Reto	16
4.1.2 Epidemiologia do Câncer Colorretal	16
4.1.3 Sintomas do Câncer Colorretal	18
4.1.4 Diagnóstico do Câncer Colorretal	18
4.2 CAUSAS E FATORES DE RISCO	19
4.2.1 Fatores de Risco Modificáveis	19
4.2.1.1 Obesidade e Falta de Atividade Física	19
4.2.1.2 Padrões de Alimentação	21
4.2.1.3 Consumo de Álcool	23

4.2.1.4 Tabaco	25
4.2.2 Fatores de Risco Não Modificáveis	26
4.2.2.1 Idade, Sexo, Origens Raciais e Étnicas	27
4.2.2.2 Síndrome de Lynch ou HNPCC	29
4.2.2.3 Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP) e Polipose Associada à MUTYH (MAP)	30
4.2.2.4 Doença Inflamatória Intestinal (Colite Ulcerativa, Doença de Crohn)	31
4.2.2.5 Diabetes de Mellitus	34
4.3 FATORES DE PROTEÇÃO	36
5. CONCLUSÃO	43
6. BIBLIOGRAFIA	44

LISTA DE ABREVIATURAS

AFAP	Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAC	Câncer colorretal associado à colite
CCR	Câncer de Colorretal
CD	Doença de Crohn
CIN	Instabilidade cromossômica
COX	Enzima ciclooxigenase
COX - 2	Enzima ciclooxigenase 2
COX -1	Enzima ciclooxigenase 1
DII	Doença inflamatória intestinal
FAP	Polipose Adenomatosa Familiar
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCA	Aminas heterocíclicas
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IGFBP-3	Proteína de ligação de IGF 3
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MMC	Concentração mutagênica mínima
NSI	Instabilidade de microssatélites
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PAM	Polipose associada à MUTYH
PGE	Prostaglandinas E
PGF	Prostaglandinas F
RNIs	Intermediários reativos de nitrogênio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SCC	Câncer colorretal esporádico
SCFAs	Ácidos graxos de cadeia curta
SM	Síndrome metabólica

SNPs Polimorfismos de nucleotídeo único

TLRs Receptores *toll - like*

UC Colite ulcerativa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Efeitos marcantes que o etanol produz para instigar a carcinogênese colorretal: anormalidade genética, desregulação epigenética, sinalização celular e o microambiente tumoral.....	24
Figura 2 - Levantamento da OMS sobre incidência de câncer colorretal (CCR) no mundo por sexo.....	28
Figura 3 - Comparação das alterações moleculares no câncer de colorretal esporádico e no câncer de colorretal associado à colite.....	32

RESUMO

MARÇAL, C. **INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS E OUTROS FATORES NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE COLO RETAL (CCR)**. 2021. 57p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Câncer, Hábitos, Prevenção, Autocuidado.

INTRODUÇÃO: O câncer de colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada e a quarta principal causa de morte por câncer no mundo. Sua incidência difere devido a diversos fatores de risco, sendo alguns desses modificáveis, enquanto outros não. Dentro desse contexto e levando em consideração o impacto que alterações de hábitos e o rastreamento podem gerar na vida das pessoas, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as evidências sobre a influência que os hábitos e outros fatores têm no desenvolvimento de CCR e a importância do autocuidado. **OBJETIVO:** O presente trabalho teve como objetivo analisar e discutir a influência de fatores externos, com foco especial na alimentação, para o aparecimento de CCR, e além disso, levantar informações sobre a prevalência e o perfil da população com maior incidência. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este trabalho teve como metodologia a revisão de literatura narrativa, por meio do levantamento de artigos acerca dos assuntos abordados, utilizando como fontes de informação artigos científicos publicados e outros documentos referentes ao tema que atenderem aos objetivos da presente pesquisa. **RESULTADOS:** Os artigos encontrados mostraram que: (i) a incidência de CCR varia amplamente, com gradientes distintos entre os níveis de IDH, variando consideravelmente por raça, sexo e idade, o que pode estar relacionada não apenas às distinções na exposição a fatores genéticos e ambientais, mas também às estratégias e acesso a triagem de detecção precoce e a adoção de um estilo de vida mais ocidental; chegando assim, ao parecer de que a incidência do CCR aumenta proporcionalmente à idade (≥ 50 anos), gênero masculino e em afrodescendentes, mas, no entanto, nos últimos anos, foi verificado um aumento na incidência de CCR em adultos jovens (abaixo dos 50 anos); (ii) o diagnóstico do CCR está sempre relacionado a realização de exames específicos, sendo o rastreamento utilizado clinicamente como uma triagem para detectar e remover as lesões precursoras de CCR, contribuindo substancialmente para as tendências decrescentes de incidência e mortalidade da doença nas últimas 2 décadas; (iii) Fatores de risco modificáveis, como a obesidade, sedentarismo, dietas próinflamatórias ricas em carne vermelha e alimentos processados e pobres em fibras, alta ingestão de álcool e hábito de fumar contribuem significativamente para o desenvolvimento de CCR; (iv) algumas síndromes genéticas autossômicas causada por mutações na linha germinativa de genes, como HNPCC, FAP, AFAP e MAP aumentam a probabilidade de desenvolver CCR na vida adulta e esses

pacientes devem ser monitorados com frequência para detecção e remoção precoce das lesões. Somado a esse fator não modificável, a presença de Diabetes de Mellitus, Colite Ulcerativa e Doença de Crohn também constituem as principais condições de alto risco para CCR; (v) além dos fatores que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de CCR, existem também fatores de proteção para o desenvolvimento da doença, como uma dieta rica em fibra, o uso de probióticos para modulação da microbiota intestinal, suplementação de SCFAs e a utilização de anti-inflamatórios não esteroides, o que contribui positivamente para a proteção contra a doença. **CONCLUSÃO:** Diversos estudos apresentaram evidências científicas sobre fatores que contribuem para o desenvolvimento e prevenção de CCR. A identificação desses fatores podem salvar vidas, ficando evidente a importância de educar e encorajar as pessoas a fazerem os testes de rastreamento de rotina e adoção permanente de hábitos alimentares saudáveis e práticas de atividade física.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial com origem genética, onde ocorre uma proliferação e disseminação descontrolada de clones de células neoplásicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Essas neoplasias surgem devido a mutações em genes que controlam o funcionamento das células, principalmente nas etapas de proliferação e divisão. Essas mutações podem afetar três tipos de genes: os proto-oncogenes, os genes supressores de tumor e os genes de reparo de DNA, e quando ocorre a ativação ou inativação deles, o resultado pode ser o crescimento desenfreado de células, culminando no câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020). A letalidade dos cânceres pode ser determinada pela capacidade proliferativa desregulada, resistência à apoptose e capacidade de metastizar (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

O câncer de colorretal (CCR) é o tumor que acomete o cólon, a junção retossigmóide e o reto. A maioria dos tumores do cólon se desenvolve por meio de um processo de várias etapas, envolvendo uma série de alterações histológicas, morfológicas e genéticas que se acumulam ao longo do tempo (BALCHEN & SIMON, 2016).

A incidência de câncer colorretal difere em cada país, devido a vários fatores, sendo que dentre eles a idade, os fatores genéticos e ambientais desempenham um importante papel em relação ao aumento do risco de desenvolvimento desse tipo de câncer (THANIKACHALAM & KHAN, 2019). No entanto, apesar dos fortes componentes hereditários, a maioria dos casos de CCR é esporádica e se desenvolve lentamente ao longo de vários anos, por meio da sequência adenoma-carcinoma (BRENNER *et al.*, 2014).

As síndromes hereditárias que têm relação com o aparecimento do câncer colorretal incluem a Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose), polipose adenomatosa familiar (PAF), polipose associada à MUTYH (PAM), sendo as duas primeiras responsáveis pela grande maioria da síndrome hereditária do câncer colorretal, o que corresponde a apenas cerca de 5% da incidência total da doença (FINLAY *et al.*, 2020).

Outras associações bem conhecidas com câncer colorretal incluem etnia afro-americana, gênero masculino, doença inflamatória intestinal - colite ulcerativa com mais frequência do que a doença de Crohn, história de radiação abdominal, acromegalia, transplante renal com uso de medicamentos imunossupressores, diabetes mellitus e resistência à insulina, terapia de privação de androgênio, colecistectomia, doença arterial coronariana e anastomose ureterocólica (FINLAY *et al.*, 2020).

Embora esses fatores genéticos e ambientais desempenhem papel importante na patogênese do câncer colorretal, diversas pesquisas sugeriram que a nutrição pode desempenhar um papel tanto causal quanto protetor no desenvolvimento deste câncer (THANIKACHALAM & KHAN, 2019). Nos últimos anos, os resultados de extensas investigações epidemiológicas e experimentais, associaram o aumento no risco de incidência de neoplasia colorretais e o consumo de diferentes alimentos e nutrientes (SONG *et al.*, 2015).

A dieta e a inflamação crônica do cólon têm sido sugeridas como fatores de risco no desenvolvimento do câncer colorretal (SHIVAPPA *et al.*, 2017). A inflamação geralmente ocorre como parte da resposta normal do corpo à lesão tecidual. Quando isso se torna uma condição persistente, a destruição e o reparo tecidual ocorrem simultaneamente, caracterizando uma inflamação crônica, envolvendo o recrutamento contínuo de citocinas pró-inflamatórias (associadas ao aumento do fluxo sanguíneo no tecido lesado, devido à histamina liberada pelos mastócitos danificados) (KEIBEL *et al.*, 2009). Algumas pesquisas apontam uma associação direta entre componentes alimentares específicos e inflamação, reforçando a relação entre padrões alimentares não saudáveis e um maior risco de CCR e adenoma, enquanto dietas saudáveis estão associadas a um menor risco, mostrando que vários componentes da dieta podem estar envolvidos no desenvolvimento da CCR. Para exemplificar, restringir o consumo de alimentos pró-inflamatórios, como carne vermelha, e aumentar o consumo de componentes anti-inflamatórios, como frutas e legumes, pode desempenhar um papel importante na redução do risco de CCR (SHIVAPPA *et al.*, 2017).

Fatores alimentares podem estar relacionados à CCR por outros mecanismos, que não estão relacionados à inflamação. Por exemplo, o consumo de carne vermelha e processada aumenta o risco de CCR devido à presença de compostos N-nitroso

formados ou adicionados durante o processamento da carne, de compostos policíclicos hidrocarbonetos aromáticos e aminas aromáticas heterocíclicas do cozimento da carne a altas temperaturas (DIGGS *et al.*, 2011), e devido ao aumento nos níveis de ferro heme (GILSING *et al.*, 2013).

Além desses vários fatores (idade, fatores genéticos e ambientais), o *status* socioeconômico desempenha um papel importante, tendo relação entre o baixo *status* socioeconômico e o risco aumentado de desenvolvimento de câncer colorretal (THANIKACHALAM & KHAN, 2019).

Um estudo estimou esse aumento em aproximadamente 30% na população com *status* socioeconômico mais baixo, em comparação com o mais alto (DOUBENI *et al.*, 2012) e, acredita-se que comportamentos potencialmente modificáveis, como a não prática de atividade física, uma dieta não saudável, tabagismo e obesidade, sejam responsáveis por uma proporção substancial da disparidade no risco de desenvolver câncer de colorretal nos diferentes níveis socioeconômicos da população (estima-se de um terço a cinquenta por cento). Outros fatores, como as taxas mais baixas de triagem de CCR, por exemplo, também contribuem substancialmente para a diferença no risco de desenvolver CCR entre os níveis socioeconômicos (DOUBENI *et al.*, 2012).

Existem fatores de proteção que foram associados a uma diminuição da incidência de CCR, as quais incluem atividade física regular, dieta rica em frutas, legumes e fibras, uso regular de aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (THANIKACHALAM & KHAN, 2019). Acredita-se que uma maior ingestão de fibras pode estar relacionada a um menor risco de desenvolver CCR, devido ao aumento do volume das fezes, do tempo de trânsito das fezes e da diluição de possíveis carcinógenos fecais (YOUNG *et al.*, 2005).

Assim é possível observar que uma dieta mais pró-inflamatória, está associada à um risco aumentado de CCR, portanto, a utilização de dietas com baixo teor de itens pró-inflamatórios e alimentos ricos em componentes anti-inflamatórios, deve ajudar a reduzir o risco de incidência de CCR (SHIVAPPA *et al.*, 2017). Como a doença só se torna sintomática em estágio avançado, estão sendo implementados programas de triagem organizados em todo o mundo, que visam aumentar a detecção precoce e reduzir a mortalidade. (DEKKER, 2019).

Dentro desse contexto e levando em consideração o impacto que alterações de hábitos e o rastreamento podem gerar na vida das pessoas, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as evidências sobre a influência dos hábitos e de outros fatores têm no desenvolvimento de câncer de colorretal e a importância do autocuidado.

2. OBJETIVO(S)

O presente trabalho teve como objetivo analisar e discutir a influência de fatores externos, com foco especial na alimentação, para o aparecimento de câncer de colorretal (CCR). Além disso, levantar informações sobre a prevalência da doença, delineando o perfil da população com maior incidência.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho teve como metodologia a revisão de literatura narrativa, por meio do levantamento de artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) acerca do tema abordado dos assuntos abordados. Foram utilizados como fontes de informação artigos científicos publicados e outros documentos que fossem importantes ao contexto da busca que estiverem escritos nos idiomas português, inglês e espanhol a partir do ano 2000, por atenderem aos objetivos da presente pesquisa. Foram obtidos diversos registros inicialmente com a utilização dos termos de buscas "câncer colorretal", "fatores de risco câncer colorretal", "colorectal cancer", "colorectal cancer incidence", "colorectal cancer and smoking", "colorectal cancer and drinking", "colorectal cancer prevention", "colorectal cancer and probiotics". Após leitura do título e resumo, foram selecionados 120 artigos que foram lidos na íntegra e destes artigos foram selecionados 93 que foram ao encontro do tema abordado e discutidos no texto.

Como critérios de exclusão, não foram utilizados artigos que abordassem o tema com superficialidade, não apresentassem dados conclusivos, não estivessem nos idiomas e período selecionados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Câncer Colorretal

O câncer de colorretal (CCR) é o tumor que acomete o cólon, a junção retossigmóide e o reto. A maioria dos tumores do cólon se desenvolve por meio de um processo de várias etapas, envolvendo uma série de alterações histológicas, morfológicas e genéticas que se acumulam ao longo do tempo (BALCHEN & SIMON, 2016).

O câncer colorretal esporádico (SCC) surge como resultado da instabilidade genômica, da qual existem dois principais tipos que contribuem para a carcinogênese do cólon, que são a instabilidade cromossômica (CIN) e a instabilidade de microssatélites (MSI), responsáveis por cerca de 85% e 15% do SCC, respectivamente. A instabilidade cromossômica resulta em segregação anormal de cromossomos e conteúdo de DNA anormal (aneuploidia), e frequentemente, como resultado ocorre a perda de material cromossômico (perda de heterozigosidade), como os genes APC e p53. Esses genes também podem ser tornados não funcionais por mutação (XIE & ITZKOWITZ, 2008). Ainda, segundo o autor, a principal função supressora de tumor da proteína APC está em sua capacidade de desestabilizar a β -catenina livre, e sua perda de função é tipicamente um evento precoce na patogênese do CCR. Já a perda da função do gene p53 ocorre tardiamente, e acredita-se ser o evento definidor que leva o adenoma ao carcinoma (XIE & ITZKOWITZ, 2008).

Outro importante contribuinte para o surgimento de CCR é a chamada inflamação induzida por tumor, conduzida pela perda da função de barreira normal como resultado da inativação de APC (GRIVENNIKOV *et al.*, 2012).

4.1.1 Cólon e Reto

Para entender o câncer colorretal, faz-se necessário entender sobre a estrutura e função normais do cólon e do reto. O cólon e o reto constituem o intestino grosso, que faz parte do sistema digestório. A maior parte do intestino grosso é composta pelo cólon, um tubo muscular com cerca de 1,5 metros de comprimento, sendo suas partes nomeadas pela maneira como o alimento passa por elas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

A primeira seção é chamada de cólon ascendente. Ele começa com uma bolsa chamada ceco, onde o alimento não digerido vem do intestino delgado. Ele continua para cima no lado direito do abdômen. A segunda seção é chamada de cólon transversal, o qual atravessa o corpo da direita para a esquerda. A terceira seção é chamada de cólon descendente porque desce no lado esquerdo do corpo. A quarta seção é chamada de cólon sigmoide devido ao seu formato em “S”. O cólon sigmoide por sua vez se junta ao reto, que então se conecta ao ânus (MOORE & DALLEY, 2007).

O cólon absorve água e sal da matéria alimentar remanescente após passar pelo intestino delgado, sendo que os resíduos que sobram depois de passar pelo cólon vão para o reto, correspondendo aos 15 centímetros finais do sistema digestivo. Músculos em forma de anel (também chamados de esfíncter) ao redor do ânus impedem que as fezes saiam até que relaxem durante a evacuação (DANGELO & FATTINI, 2007).

4.1.2 Epidemiologia do Câncer Colorretal

O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada e a quarta principal causa de morte por câncer no mundo, responsável por cerca de 1,9 milhões de novos casos e quase 900.000 mortes em 2020 (GLOBOCAN, 2020).

A distribuição da carga de incidência de CCR varia amplamente, com gradientes distintos entre os níveis de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH - que se baseia em três principais indicadores: Educação, Saúde e Renda), sendo mais de dois terços de todos os casos e cerca de 60% de todas as mortes ocorrendo em países com um índice

de desenvolvimento humano (IDH) alto ou muito alto. No entanto, diversos padrões e tendências globais de CCR apontam para disparidades cada vez maiores e uma carga cada vez maior nos países em transição (ARNOLD *et al.*, 2016). Em países que estão passando por uma grande transição de desenvolvimento, as taxas de incidência tendem a aumentar uniformemente com o aumento do IDH, sugerindo uma relação causal (BRAY *et al.*, 2018). Geralmente, a incidência de CCR e as taxas de mortalidade se correlacionam com a adoção de um estilo de vida ocidental; enquanto eles ainda estão crescendo rapidamente em muitos países de baixa e média renda ligada ao desenvolvimento social e econômico em curso, em alta países desenvolvidos, as taxas estão se estabilizando ou diminuindo. Isso provavelmente é impulsionado por mudanças no estilo de vida e nos padrões alimentares nas últimas décadas, o que pode se traduzir em novas quedas futuras das taxas à medida que essas coortes envelhecem (ARNOLD *et al.*, 2016).

Dados os perfis temporais e projeções demográficas, espera-se que a carga global de CCR aumente em 60% para mais de 2,2 milhões de novos casos e 1,1 milhão de mortes por câncer em 2030 (RAWLA *et al.*, 2018). Esse crescimento é esperado como produto do desenvolvimento econômico de nações em transição e de IDH de baixo a médio, bem como de mudanças geracionais em nações desenvolvidas. Os aumentos na incidência de CCR parecem aumentar uniformemente com o desenvolvimento econômico. O crescimento é hipotetizado como um produto de mudanças ambientais, como estilo de vida mais sedentário, maior obesidade, alimentos processados, consumo de álcool e carne, e maior longevidade geral (RAWLA *et al.*, 2018).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) projetou mais de 40 mil novos diagnósticos da doença em 2020, sendo 20.520 em homens e 20.470 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,64 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres. Assim, percebe-se que de um modo geral, o risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida é um pouco menor nas mulheres do que nos homens; cerca de 1 em 23 (4,4%) para homens e 1 em 25 (4,1%) para mulheres.

Anualmente a campanha Março Azul é realizada para alertar a população sobre a importância da prevenção do câncer colorretal, sendo que o mês de março foi escolhido para as campanhas de prevenção pois dia 27 é o Dia Nacional de Combate ao Câncer de Intestino.

4.1.3 Sintomas do Câncer Colorretal

Os sinais e sintomas mais prevalentes observados em pacientes com CCR são dor ou desconforto abdominal, alteração do hábito intestinal (diarreia e prisão de ventre alternados), além de perda ponderal (perda de peso sem causa aparente), dor retal, hematoquezia, fraqueza e anemia (CARNEIRO-NETO *et al.*, 2006; INCA, 2021).

4.1.4 Diagnóstico do Câncer Colorretal

O diagnóstico do CCR está sempre relacionado a exames endoscópicos, principalmente a colonoscopia, aliados a exame físico e clínico, e a realização de biópsias para a confirmação da presença do carcinoma colorretal (LIMA *et al.*, 2019). Seu diagnóstico precoce permite um tratamento mais efetivo e um prognóstico muito bom para o paciente, mas isso é dificultado pela generalidade dos sinais e sintomas ligados ao câncer colorretal, uma vez que também podem estar relacionados a outras patologias (LIMA *et al.*, 2019). No entanto, o câncer colorretal pode ser considerado como doença passível de detecção precoce ou de prevenção secundária, e parte das mortes pode ser evitada na medida em que se conhece a história natural da doença (SCANDIUZZI *et al.*, 2019).

O rastreamento para câncer colorretal (CCR) contribuiu substancialmente para as tendências decrescentes de incidência e mortalidade da doença nas últimas 2 décadas, sendo utilizado clinicamente como uma triagem, pois seu objetivo é a detectar e remover as lesões precursoras ou detectar o câncer numa fase precoce, antes de se espalhar para além da parede do intestino, o que permite diminuir tanto a incidência como a letalidade para essa doença, além de reduzir o excesso de custo de tratamento do câncer (BALCHEN & SIMON, 2016). O teste de sangue oculto nas fezes é o mais utilizado, por ser mais barato, prático, apresentar menores riscos e por ter maior aceitação

populacional, e existe em dois tipos: guaiaco e imunoquímico, sendo que, respectivamente, um detecta a atividade da pseudoperoxidase presente no grupo heme da hemoglobina e o outro a proteína globina da hemoglobina humana. Contudo, ele é pouco sensível e específico, sendo necessária a complementação da investigação quando forem positivos, por meio de exame de observação direta ou endoscópico (PEREZ *et al.*, 2008).

Embora o CCR possa ocorrer no início até a metade da idade adulta, particularmente naqueles com certas predisposições hereditárias, a maioria dos cânceres ocorre em pessoas consideradas de risco médio, com mais de 50 anos de idade, assim o rastreamento e monitoramento de perto desses indivíduos fornecem a melhor oportunidade para prevenção e detecção precoce de CCR (BALCHEN & SIMON, 2016). A designação de alto risco inclui indivíduos com história pessoal ou familiar de pólipos adenomatosos, doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e doença de Crohn), câncer de mama, ovário ou útero e síndromes hereditárias de CCR (FANG CHIA, 2002). Os indivíduos de alto risco devem consultar seu médico para determinar quando começar a triagem e com que frequência a repetir, mas segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é indicado iniciar o rastreamento aos 40 anos nesses casos.

4.2 CAUSAS E FATORES DE RISCO

Embora qualquer pessoa possa desenvolver CCR, vários fatores estão associados a um risco aumentado para a doença, sendo que alguns desses fatores de risco são e outros fatores de risco não são modificáveis (BALCHEN & SIMON, 2016).

4.2.1 Fatores de Risco Modificáveis

4.2.1.1 Obesidade e Falta de Atividade Física

De acordo com a OMS, sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo que pode prejudicar a saúde, e é definido como um índice de massa corporal (IMC), $\text{peso} / (\text{altura em m}^2) \geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$

para sobrepeso e $IMC \geq 30$ kg / m² para obesidade. O excesso de peso corporal, conforme definido pelo índice de massa corporal, foi associado a várias doenças e inclui indivíduos com sobrepeso ou obesos (BARDOU *et al.*, 2013).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) avaliou os dados disponíveis e concluiu que há evidências suficientes (uma relação causal) de que o sobrepeso e a inatividade física aumentam o risco de câncer de cólon (SIERRA & FORMAN, 2016). Os dados epidemiológicos sugerem que a obesidade é associada a um risco aumentado de 30-70% de câncer de cólon em homens, enquanto a associação é menos consistente em mulheres. A gordura visceral, ou obesidade abdominal, parece ser mais preocupante do que a obesidade da gordura subcutânea, e qualquer aumento de 1 kg / m² no IMC confere risco adicional (BARDOU *et al.*, 2013).

A obesidade, especialmente a obesidade abdominal, e a inatividade física foram consideradas como causadoras de resistência à insulina e hiperinsulinemia crônica (SIERRA & FORMAN, 2016). A hiperinsulinemia crônica, devido à insulina ser um mediador importante da biodisponibilidade do IGF-I, leva a concentrações reduzidas de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e níveis aumentados de IGF-1 nos tecidos, que desempenham um papel crítico no desenvolvimento e progressão dos cânceres (SIERRA & FORMAN, 2016). Esta evidência das interações biológicas entre a insulina, IGF-I e suas proteínas de ligação no contexto da carcinogênese colorretal fornece um mecanismo potencial por meio do qual a dieta e fatores de estilo de vida associados podem aumentar o risco desse câncer (SANDHU *et al.*, 2002).

Assim, percebe-se que a obesidade parece estar consistentemente associada com um risco aumentado de câncer colorretal. Esse risco é percebido mais em homens do que em mulheres. Essa diferença de gênero pode ser explicada por diferenças na prevalência da doença entre os sexos e idade de início da síndrome metabólica (SM), ou um efeito protetor do estrogênio atribuível à indução da apoptose e inibição da proliferação celular (BARDOU *et al.*, 2013). Os mecanismos subjacentes que ligam a obesidade ao CCR ainda são uma questão de debate, mas a síndrome metabólica, a resistência à insulina e as modificações nos níveis de adipocitocinas parecem ser de

grande importância. Outros fatores biológicos, como a microbiota intestinal ou os ácidos biliares estão surgindo (BARDOU *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática recente sugeriu que a prática de atividade física estava associada à melhora de vários biomarcadores sanguíneos implicados nas vias do câncer colorretal, incluindo insulina, resistência à insulina, IGF-1, proteína de ligação de IGF 3 (IGFBP-3) ou leptina e regulação da apoptose. Quando se olha para a prevenção primária, há evidências convincentes que a atividade física reduz risco de câncer de cólon entre homens e mulheres ao comparar os indivíduos mais ativos aos menos ativos, estimando uma redução de risco entre 20 e 25% (WINZER *et al.*, 2011). A atividade física também pode diminuir o tempo do trânsito do cólon, particularmente na região reto-sigmoide e, portanto, reduzir o tempo de contato dos carcinógenos alimentares com a mucosa do cólon. No entanto, ainda há controvérsia sobre essa afirmação pois relatórios anteriores sugeriram que a atividade física não melhora necessariamente o trânsito gastrointestinal (SONG *et al.*, 2012).

Outra ligação entre obesidade, exercício físico e CCR pode estar relacionada a baixos níveis de vitamina D, que têm sido associados a um aumento no risco de CCR. Vários estudos epidemiológicos e ensaios clínicos mostram que pacientes com obesidade têm baixas concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D, o que pode ser explicado por pelo menos duas razões: o sequestro de vitamina D no tecido adiposo e uma diminuição em produção (EARTHMAN *et al.*, 2011). Embora um crescente corpo de evidências epidemiológicas tenha ligado o consumo de vitamina D a um menor risco de câncer colorretal, uma falta de consistência foi encontrada nos resultados dos estudos e os testes de controle randomizados em humanos, ainda não apontando de forma conclusiva um efeito benéfico da vitamina D no desenvolvimento desse câncer (SIERRA & FORMAN, 2016).

4.2.1.2 Padrões de Alimentação

Existem diferentes teorias para explicar a associação entre os hábitos alimentares e o risco de desenvolver CCR, sendo uma dieta com excesso de energia (dieta pró-inflamatória) o mais normalmente considerado, gerando o desenvolvimento de

resistência à insulina por meio do aumento da inflamação sistêmica. Esse mecanismo pode afetar muitos tecidos do corpo, porque é provável que todos eles estejam expostos aos efeitos metabólicos do excesso alimentar, e pode explicar as semelhanças da inclusão da dieta como um fator de risco para diferentes tipos de tumores. O segundo mecanismo envolve perda local da função da barreira epitelial, resposta inflamatória, estresse oxidativo e caminhos para proliferação focal e mutação adicional (BRUCE *et al.*, 2000).

Diversos estudos apontam que um padrão de dieta com alta ingestão de carne branca, laticínios, vegetais crus e cozidos e frutas totais pode ser protetor contra câncer de cólon e reto em homens e mulheres, enquanto um padrão de dieta com alto consumo de produtos industrializados, com alta ingestão de carne vermelha, carne processada e ovos totais, foi associada a um aumento de 2,6 vezes no risco de câncer de cólon em homens e um aumento de 1,95 vezes no risco em mulheres (STEFANI *et al.*, 2011). Já em modelos lineares de dose-resposta, o aumento do risco de câncer colorretal estimado foi de 14% para cada aumento de 100 g / dia do total de carnes vermelhas e processadas, sendo 25% de chance de desenvolver câncer de cólon e 31% de câncer retal (CHAN *et al.*, 2011).

Vários estudos epidemiológicos sugeriram que a ingestão excessiva de proteína animal e gordura, especialmente carne vermelha e carne processada, pode aumentar o risco de desenvolver CCR, enquanto a fibra pode proteger contra a tumorigênese colorretal (YANG & YU, 2018). O consumo de carne vermelha pode estar relacionado diretamente à incidência de CCR ou indiretamente, pois uma dieta rica em carne tende a ser pobre em vegetais, frutas e fibras (RYAN-HARSHMAN & ALDOORI, 2007). Vários mecanismos biológicos plausíveis foram sugeridos para explicar a associação de carnes vermelhas e processadas com câncer colorretal. Isso inclui o potencial efeito mutagênico das aminas heterocíclicas (HCA) produzidas durante o cozimento da carne em alta temperatura, as quais ficam contidas na carne cozida (RYAN-HARSHMAN & ALDOORI, 2007), mas isso não é específico para carnes vermelhas e processadas, uma vez que os HCAs também são formados em aves. Um segundo mecanismo envolve a formação endógena no trato gastrointestinal de compostos N-nitroso, muitos dos quais são

cancerígenos. A ingestão de carne vermelha, mas não de carne branca, mostra uma relação dose-resposta com a formação endógena de compostos nitrosos em humanos, o que tem sido explicado pela presença abundante de heme na carne vermelha, que pode facilmente se tornar nitrosilada e atuar como um agente nitrosante. Nitritos ou nitratos adicionados à carne para preservação podem aumentar a exposição exógena a nitrosaminas, compostos N-nitrosos e seus precursores; carnes curadas com nitrito têm o mesmo efeito que carne vermelha fresca na nitrosação endógena (CHAN *et al.*, 2011).

4.2.1.3 Consumo de Álcool

A associação do consumo de álcool com o risco CCR é dose-dependente. O risco de CCR é particularmente notável com consumo excessivo de álcool (≥ 50 g/dia de etanol), enquanto os dados sobre o risco de CCR devido ao consumo de álcool leve a moderado são inconsistentes (CAI *et al.*, 2014). Outros fatores podem modular os efeitos do álcool sobre o risco de CCR, como histórico familiar da doença, sexo, raça e etnia, índice de massa corporal e peso (ROSSI *et al.*, 2018).

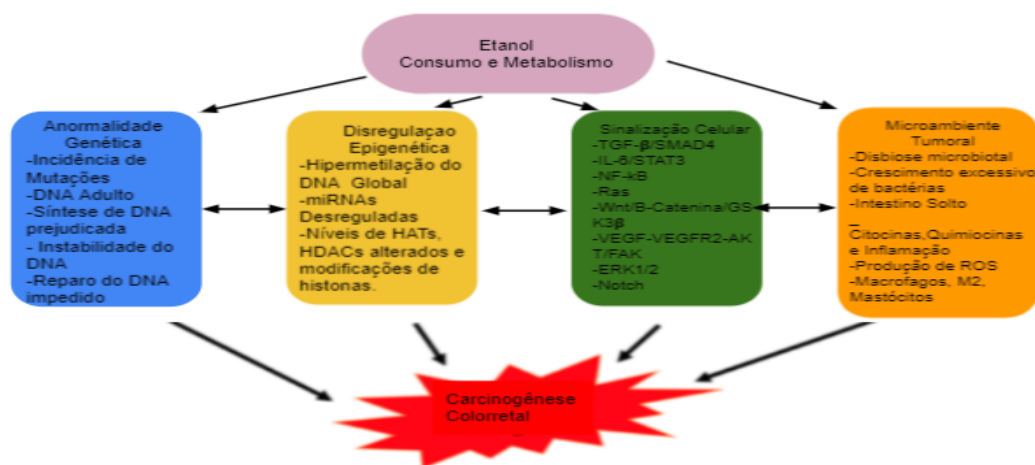
Além disso, aparentemente o consumo de álcool pode não afetar igualmente todas as áreas do cólon, e o risco pode variar de acordo com o subsítio anatômico. Aparentemente, para alto consumo de álcool, a maior taxa de risco de câncer (HR) reside no reto, e para uma taxa média de consumo ao longo da vida > 60 g / dia, o HR = 2,59 (IC 95%, 1,62-4,13) para o reto, HR = 2,22 (IC 95%, 1,20-4,13) para o cólon distal e HR = 1,22 (IC 95%, 0,59–2,51) para o cólon proximal (FERRARI *et al.*, 2007; BONGAERTS *et al.*, 2008).

Uma meta-análise apoiou uma associação entre consumo excessivo de álcool (≥ 50 g / dia de etanol) e mortalidade CRC (CAI *et al.*, 2014). Estima-se que o álcool aumenta a chance de CRC em 60%. Vários mecanismos foram propostos para explicar o efeito do álcool na mortalidade por câncer, que inclui os efeitos do álcool no crescimento do tumor via sinalização da insulina, seleção de clones agressivos, comprometimento das defesas do hospedeiro, dieta pobre e abandono do paciente (ROSSI *et al.*, 2018). O consumo e o metabolismo do álcool podem ter várias consequências moleculares que podem instigar a carcinogênese do cólon, sendo que

seu metabolismo oxidativo e não oxidativo e a formação de subprodutos, como espécies reativas de oxigênio (ROS) e metabólitos, podem levar a uma variedade de processos genéticos, epigenéticos, de sinalização celular e imunológicos (Figura 1)(ROSSI *et al.*, 2018).

A exposição das células da mucosa do trato gastrointestinal ao etanol acarreta em genotoxicidade, demonstrada em estudos *in vitro*, devido a sua ação de quebra das fitas de DNA nas células da mucosa do cólon (FAGUNWA *et al.*, 2017). Já o acetaldeído (um metabólito do etanol), também tem efeitos genotóxicos e foi classificado como cancerígeno para humanos (SIERRA & FORMAN, 2016), sendo implicado na degradação do folato, o que pode levar à quebra do cromossomo e apropriação indevida de uracila (FAGUNWA *et al.*, 2017). A interação desses vários mecanismos (Figura 1) pode afetar as características do câncer, como proliferação, angiogênese, *stemness*, EMT, expressão oncogênica e imunidade alterada. Dessa forma, esses mecanismos marcantes interagem e levam um ao outro para aumentar ainda mais o estado carcinogênico (ROSSI *et al.*, 2018).

Figura 1: Efeitos marcantes que o etanol produz para instigar a carcinogênese colorretal: anormalidade genética, desregulação epigenética, sinalização celular e o microambiente tumoral.



Fonte: Rossi *et al.*, 2018.

A influência do álcool também pode variar com base nas diferenças individuais no metabolismo do álcool. O impacto do álcool no CCR tem sido amplamente implicado nas

populações asiáticas, devido à prevalência de polimorfismos genéticos em enzimas envolvidas no metabolismo do álcool (GUO *et al.*, 2013). Por exemplo, polimorfismos ADH1B e ALDH2 (polimorfismos comumente encontrados em populações asiáticas) foram associados a um risco aumentado de CCR. No entanto, os dados do risco associado a ALDH2, têm sido inconsistentes (CHEN *et al.*, 2014).

As variações metabólicas na produção ou degradação dos metabólitos do álcool podem afetar sua disponibilidade e, como tal, modular o efeito do álcool no tecido. Polimorfismos genéticos, como ADH1B * 2 e ADH1C * 1, aumentam a atividade do álcool desidrogenase e, assim, aumentam a quantidade de acetaldeído presente. Por outro lado, dois alelos ALDH2 * 2 podem tornar a enzima aldeído desidrogenase quase inativa, evitando a degradação do acetaldeído. Além das variações genéticas, o metabolismo bacteriano do etanol também aumenta a quantidade de acetaldeído formado no cólon (DINIS-OLIVEIRA, 2016).

Além disso, a catalase bacteriana das bactérias presentes naturalmente no cólon pode produzir acetaldeído a partir do etanol, como álcool desidrogenase. Além disso, algumas bactérias no cólon também têm atividades ADH e ALDH. Com esse aumento de produção de acetaldeído pelas bactérias do cólon, aumenta-se a exposição a espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em um ciclo vicioso de acumulação de carcinógenos. Com esses métodos de produção bacteriana presentes, as concentrações locais de acetaldeído no cólon aumentam além da concentração mutagênica mínima (MMC) e contribuem muito para a carcinogênese (TSURUYA *et al.*, 2016).

Apesar da conhecida interação do tabagismo e do álcool em doenças malignas do trato gastrointestinal superior, há poucas evidências de que o tabagismo modula o risco de CCR induzido pelo álcool. Dessa forma, embora fumar seja um importante fator de risco para CCR, uma conexão com o álcool não pode ser feita atualmente (FAGUNWA *et al.*, 2017).

4.2.1.4 Tabaco

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), agência intergovernamental que faz parte da Organização Mundial de Saúde das Nações Unidas, avaliou os dados sobre fumo e risco de câncer e concluiu que há evidências suficientes de que fumar causa câncer de cólon e reto (IARC, 2004).

Uma meta-análise de estudos de coorte prospectivos apoia a afirmação de que o tabagismo está associado a riscos aumentados de CCR, sendo a primeira a mostrar uma associação estatisticamente significativa entre o tabagismo e os riscos de CCR, excluindo fontes de heterogeneidade como o IMC / obesidade, uso de álcool, histórico familiar de CCR e atividade física, os quais poderiam gerar confusão (CHENG *et al.*, 2015). Nesta meta-análise, o risco aumentado foi semelhante para ex-fumantes e atuais, sugerindo que o efeito do tabagismo persiste irreversivelmente ou pelo menos por muitos anos, mesmo após a cessação (CHENG *et al.*, 2015). Grandes estudos de coorte multicêntricos e meta-análises indicam um aumento significativo de 38% no risco de CCR em fumantes atuais (RR, 1,38; IC de 95%, 1,22-1,56), enquanto ex-fumantes têm um risco aumentado de 18% de CRC (RR, 1,18; IC de 95%, 1,12-1,25), em comparação com nunca fumantes (FAGUNWA *et al.*, 2017).

A fumaça do tabaco apresenta muitos agentes cancerígenos, como aminas aromáticas, nitrosaminas, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Seguindo o metabolismo pelo sistema do citocromo P450, esses compostos podem levar à produção de DNA anormal e mutações em genes implicados no desenvolvimento de CCR. Essa forte relação entre hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas heterocíclicas e o risco de CCR tem sido relatada em estudos *in vivo* e em estudos em seres humanos (FAGUNWA *et al.*, 2017; VOUTSINAS *et al.*, 2012).

Além disso, a exposição à fumaça do tabaco está associada à hipermetilação dos genes devido à alta instabilidade dos microssatélites tumorais, resultando no silenciamento epigenético de KRAS e BRAF (genes relacionados ao desenvolvimento de CCR), o que é observado na maioria dos casos de CCR diagnosticados (CHENG *et al.*, 2015; SIERRA & FORMAN, 2016; FAGUNWA *et al.*, 2017).

4.2.2 Fatores de Risco Não Modificáveis

4.2.2.1 Idade, Sexo, Origens Raciais e Étnicas

As taxas de incidência de câncer colorretal variam consideravelmente por raça, sexo e idade, o que pode estar relacionada não apenas às distinções na exposição a fatores genéticos e ambientais, mas também às estratégias e acesso a triagem de detecção precoce (WU & CHEN, 2001).

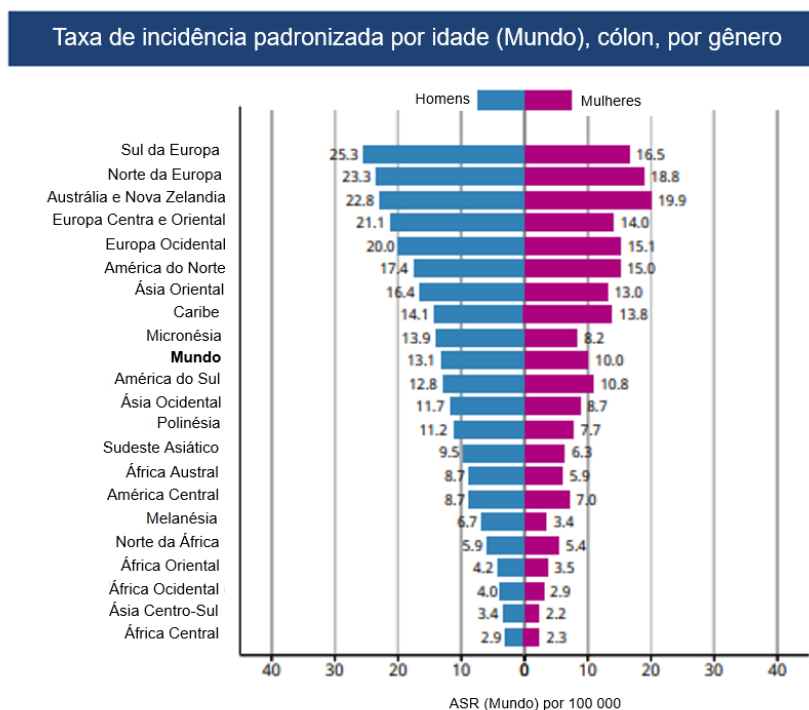
Estudos mostram que pessoas negras têm maior probabilidade de serem diagnosticadas e morrerem de câncer colorretal (CCR) do que pessoas brancas e hispânicas, ou seja, são observadas uma maior incidência e uma maior mortalidade por CCR em negros do que em brancos. (POLITE *et al.*, 2005; MURPHY *et al.*, 2010). Mesmo quando foi feita uma análise separada entre homens e mulheres, as taxas totais de CCR para homens e mulheres negros são substancialmente mais altas do que aquelas relatadas para outras etnias (MURPHY *et al.*, 2010). As diferenças étnicas que observamos são provavelmente resultado de uma interação complexa entre o acesso à triagem (como cobertura de saúde) e aceitação, e fatores etiológicos em diferentes populações raciais e étnicas. A maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (um fator de risco conhecido para CCR) entre negros, por exemplo, pode possivelmente explicar a maior taxa de CCR entre negros do que brancos, particularmente para CCR proximal (MURPHY *et al.*, 2010). Com relação aos fatores etiológicos, alto índice de massa corporal / gordura corporal e ingestão de álcool têm sido consistentemente associados a maior risco e atividade física com diminuição do risco de CCR, e esses fatores, por sua vez, são conhecidos por variar por raça, gênero e nível socioeconômico (MURPHY *et al.*, 2010).

Embora não seja completamente consistente em todos os estudos, há o indício que pessoas negras são mais propensas a terem tumores proximais (do lado direito) e menos propensas a terem tumores distais. Essa diferença é mais pronunciada quando a definição de doença distal é restrita ao sigmoide, retossigmoide e reto (POLITE *et al.*, 2005).

Em todas as idades e nações, os homens têm cerca de 1,5 vezes mais chance de desenvolver CCR do que as mulheres (BRAY *et al.*, 2018). Isso é mais uma vez

comprovado com os dados da OMS, onde é verificado que entre todas as raças, os homens têm uma incidência significativamente maior por CCR em comparação com as mulheres, como mostra a Figura 2 (GLOBOCAN, 2020).

Figura 2 - Levantamento da OMS sobre incidência de câncer colorretal (CCR) no mundo por sexo.



Fonte: GLOBOCAN, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>

Infelizmente, ainda não há um fator que explique claramente as diferenças observadas (POLITE *et al.*, 2005). É possível que diferenças sexuais na exposição a certos fatores de risco possam modificar o risco de desenvolvimento de tumor em certos locais, no entanto, as evidências para apoiar isso são esparsas. As diferenças observadas provavelmente refletem as distinções etiológicas entre *subsites* e entre os sexos (MURPHY *et al.*, 2010).

A idade é certamente um fator de risco determinante no desenvolvimento do câncer colorretal, e a probabilidade de desenvolvê-lo em idade jovem é baixa. É bem

estabelecido na literatura que a incidência de CCR aumenta significativamente após a 5ª década de vida e continua aumentando com o avançar da idade (SCANDIUZZI *et al.*, 2019).

Assim, percebemos que a incidência do CCR aumenta proporcionalmente à idade (≥ 50 anos), gênero masculino e em afrodescendentes: 75% dos casos são de origem esporádica em indivíduos com idade ≥ 50 anos, independentemente de sinais ou sintomas, 20% de origem familiar e o restante secundário à doença inflamatória intestinal e síndromes de CCR hereditárias (ASSIS, 2011).

No entanto, nos últimos anos, um aumento na incidência de CCR em adultos jovens (abaixo dos 50 anos) foi observado em diferentes partes do mundo, como os EUA, Austrália, China e Europa. A causa desta tendência é desconhecida, mas acredita-se que a adoção de um estilo de vida ocidental contribua para essa tendência, o que está relacionado ao aumento da prevalência de obesidade, falta de exercícios e fatores dietéticos, como álcool e carne processada. Além disso, a urbanização e a poluição têm sido implicadas no aumento geral da incidência de câncer. O CRC em adultos jovens é também, em parte, devido a síndromes de câncer hereditárias, mas a maioria dos casos é esporádica (VUIK *et al.*, 2019).

4.2.2.2 Síndrome de Lynch ou HNPCC

A síndrome de Lynch ou HNPCC (Câncer Colorretal Hereditário Não-polipose) é uma síndrome autossômica dominante causada por mutações na linha germinativa de genes de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR) (LAGERSTEDT-ROBINSON *et al.*, 2007). Embora sete genes tenham sido associados ao HNPCC (MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2, MLH3 e EXO1), mutações em apenas quatro são atualmente consideradas causadoras de HNPCC: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. (LAGERSTEDT-ROBINSON, *et al.*, 2007; PARRY *et al.*, 2010). Como regra geral, os pacientes com síndrome de Lynch têm uma mutação da linha germinativa em um alelo de um gene MMR, e o segundo alelo é somaticamente inativado nos CCRs por mutação, perda de heterozigosidade ou silenciamento epigenético por hipermetilação do promotor. Como

resultado, os CCRs da síndrome de Lynch têm DNA MMR prejudicado, são permutáveis e são microssatélites instáveis (FINLAY *et al.*, 2021).

Essa síndrome está associada a uma alta probabilidade de câncer gastrointestinal, ginecológico, trato urinário, trato hepatobiliar, pâncreas entre outros (LAGERSTEDT-ROBINSON *et al.*, 2007; MØLLER *et al.*, 2017).

Aproximadamente 1 em 3.000 da população geral carrega uma mutação em um gene MMR, e esses portadores da mutação do gene MMR estão em risco substancialmente aumentado de CCR (PARRY *et al.*, 2010). Até o momento, a maioria dos pacientes com síndrome de Lynch foi identificada após investigação devido a seu histórico familiar ou pessoal de múltiplos cânceres e / ou de início precoce. Os portadores das variantes do MMR requerem informações confiáveis sobre seus riscos futuros de câncer para que possam receber vigilância direcionada de forma adequada (MØLLER *et al.*, 2017).

4.2.2.3 Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP) e Polipose Associada à MUTYH (MAP)

A polipose adenomatosa familiar (FAP) é uma síndrome autossômico dominante, causada por mutações da linha germinativa do gene da polipose adenomatosa coli (APC) localizada no cromossomo 5q21, e é responsável por menos de 1% de todos os casos de CCR (LAURENT *et al.*, 2011).

A FAP é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos (> 100) adenomas colorretais em todo o colorretal. Cerca de 50% dos pacientes com FAP desenvolvem adenomas aos 15 anos, o que aumenta para 95% aos 35 anos, os quais terão degeneração maligna por volta dos 40 a 50 anos na maioria dos pacientes. O risco de desenvolver câncer colorretal (CCR) ao longo da vida se aproxima de 100% se os pacientes não forem tratados por colectomia profilática (AIHARA *et al.*, 2014).

No entanto, também existem formas atenuadas de FAP. A polipose adenomatosa atenuada do colo (AFAP) é uma forma menos grave de FAP e é caracterizada por menos de 100 múltiplos adenomas na maioria das pessoas afetadas, com localização colônica

mais proximal desses adenomas, e idade mais tardia de início de CCR (diagnóstico ocorrendo em média 15 anos mais tarde do que os pacientes com PAF clássica). Foi descoberto que alguns pacientes com FAP atenuada têm mutações da linha germinativa nas extremidades 5' e 3' gene APC (CLAES *et al.*, 2011; LAURENT *et al.*, 2011).

Além disso, recentemente uma pequena proporção de pacientes com FAP atenuada sem mutações detectáveis em APC apresentaram mutações bialélicas no gene de reparo por excisão de base, MUTYH, caracterizando a Polipose Associada a MUTYH (MAP) (LAURENT *et al.*, 2011).

A polipose associada ao homólogo humano MutY (MUTYH) (MAP) é uma síndrome de polipose adenomatosa relacionada a mutações no gene de reparo por excisão de base (BER), chamado MUTYH (anteriormente conhecido como MYH). (AIHARA *et al.*, 2014).

Mutações bialélicas neste gene (MUTYH) foram relatadas em casos de (A)FAP sem uma mutação na linha germinativa de APC, e não foram relatadas em pacientes com FAP com herança autossômica dominante clara e polipose clássica. Sendo assim, a polipose associada a MUTYH mostra um padrão autossômico recessivo de herança e frequentemente se apresenta como polipose atenuada (CLAES *et al.*, 2011).

O MAP é difícil de diferenciar clinicamente de FAP ou AFAP. A MAP tende a se apresentar mais tarde, com idades médias em torno dos 50 anos, embora diagnósticos em uma idade mais jovem tenham sido documentados. Além disso, o número de adenomas pode variar de 5 ou menos a centenas (CLAES *et al.*, 2011).

4.2.2.4 Doença Inflamatória Intestinal (Colite Ulcerativa, Doença de Crohn)

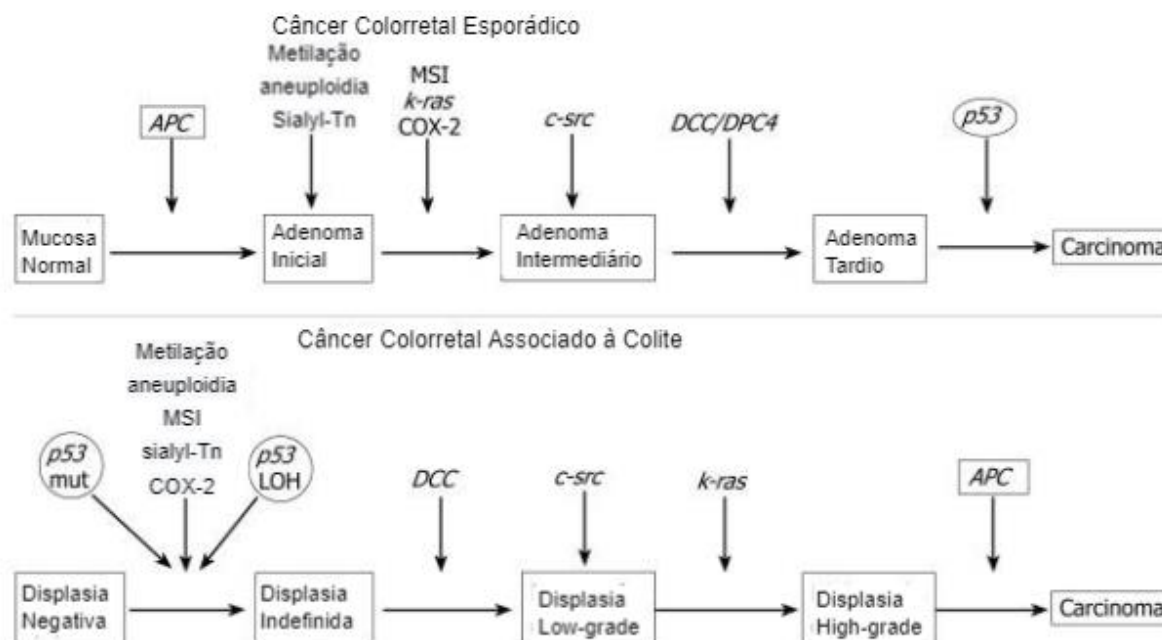
As duas formas de doença inflamatória intestinal (DII), doença de Crohn (CD) e colite ulcerativa (UC), são caracterizadas por inflamação crônica recorrente dos intestinos devido a uma ativação excessiva e recrutamento de células imunes que produzem citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-17, IL-23 e IL-6, que levam à propagação de um ambiente inflamatório e possivelmente pré-cancerígeno (XIE & ITZKOWITZ, 2008; TERZIĆ *et al.*, 2010). Ela está entre as três principais condições de

alto risco para CCR, assim, os pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) têm um risco aumentado de câncer colorretal (CCR), aproximadamente duas vezes maior do que na população em geral (KALTENBACH *et al.*, 2016). O câncer colorretal associado à colite (CAC) é um subconjunto específico de CCR caracterizado por sua implicação com inflamação que é responsável por 1% –2% de todos os CRCs (ZHEN *et al.*, 2018). O colo-reto é o local mais comum de aparecimento de câncer em pessoas com DII, embora o câncer possa se desenvolver em outros órgãos (XIE & ITZKOWITZ, 2008).

Tanto o CRC quanto o CAC exibem microambientes inflamatórios, no entanto, a ordem em que ocorrem a inflamação e a tumorigênese parece ser diferente (LICHTENSTERN *et al.*, 2020). No CCR esporádico, a inflamação segue a tumorigênese. Mutações devido a fatores ambientais iniciam o desenvolvimento do tumor (CCR), e a ativação subsequente de células inflamatórias pode induzir danos adicionais ao DNA, por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e intermediários reativos de nitrogênio (RNIs). Por outro lado, no CAC, a inflamação precede a tumorigênese. A inflamação induzida pela ativação de células imunes e a liberação de suas citocinas pró-inflamatórias pode induzir danos ao DNA e mutações no CAC (TERZIĆ *et al.*, 2010).

Muitas das alterações moleculares responsáveis pelo desenvolvimento esporádico do CCR também desempenham um papel na carcinogênese do cólon associada à colite, no entanto, o momento e a ordem dessas mutações são diferentes, conforme exibido por mutações APC precoce e TP53 tardia em CCR e mutações TP53 precoce e APC tardia em CAC (LICHTENSTERN *et al.*, 2020).

Figura 3 - Comparação das alterações moleculares no câncer de colorretal esporádico e no câncer de colorretal associado à colite.



Fonte: XIE & ITZKOWITZ, 2008

A transformação neoplásica do CAC é considerada semelhante à sequência adenoma-carcinoma em CCR esporádico (SCC). No entanto, ao contrário do SCC, onde as lesões displásicas surgem em uma ou duas áreas focais do cólon, na mucosa colítica não é incomum que a displasia ou o câncer sejam multifocais, refletindo um “efeito de campo” mais amplo (XIE & ITZKOWITZ, 2008). Devido a esse padrão de surgimento das lesões, a colonoscopia de vigilância é recomendada (KALTENBACH *et al.*, 2016).

No entanto, a colonoscopia em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) pode ser um desafio, pois as lesões displásicas cólicas são predominantemente planas, de formato não polipoide com bordas indistintas do tecido circundante, além da ativa inflamação do cólon confundir tanto a interpretação endoscópica quanto a patológica. Da mesma forma, outras alterações crônicas da mucosa, como eritema, perda do padrão vascular, cicatrizes e superfície irregular da mucosa, também podem dificultar a identificação da displasia. Assim, a vigilância deve ser realizada quando a colite está em remissão, quando a qualidade do preparo intestinal é excelente e deve ser usado técnicas baseadas em evidências para detectar displasia (KALTENBACH *et al.*, 2016). A maioria das displasias detectadas na colonoscopia de vigilância hoje é visível, e o

avanço na tecnologia e técnica endoscópica invalidou a crença anterior de que a maioria das displasias é invisível, e melhor detectada em biópsias aleatórias. Usando videoendoscopia de alta resolução e cromoendoscopia, biópsias direcionadas de lesões visíveis agora respondem por aproximadamente 90% dos casos, enquanto a biópsia aleatória é responsável por apenas 10% dos casos de displasia identificada (KALTENBACH *et al.*, 2016).

4.2.2.5 Diabetes de Mellitus

Dados de várias fontes sugerem que a associação entre a diabetes de mellitus e o risco de CCR é biologicamente plausível. O diabetes tipo 2 é caracterizado por concentrações aumentadas de insulina durante o estágio inicial da doença. A hiperinsulinemia ou fatores relacionados à resistência à insulina, como hiperglicemia ou hipertrigliceridemia, têm sido associados à carcinogênese colorretal. O DM tipo 2 está associado à hiperinsulinemia (SANDHU *et al.*, 2002).

A insulina é um importante fator de crescimento das células epiteliais do cólon e é um mitógeno do crescimento das células tumorais *in vitro*, estimulando a proliferação celular por meio de duas vias. Uma via principal, na qual ela atua por meio da inibição de proteínas de ligação de IGF (em particular, IGFBP-1 e IGFBP-2), o que resulta no aumento de IGF-I livre e biodisponível para o receptor de IGF, podendo aumentar a proliferação celular e inibir a apoptose. E uma via secundária, a qual envolve a ligação direta da insulina aos receptores de insulina ou do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (LARSSON *et al.*, 2005; MA *et al.*, 2018). O sistema IGF é um regulador de crescimento potente, o qual desempenha um papel crítico na sobrevivência e proliferação celular, e evidências recentes de estudos experimentais e observacionais (estudos *in vitro*, modelos animais e estudos epidemiológicos), incluindo investigações de associação de genes, sugerem que também pode estar intimamente ligado à carcinogênese (SANDHU *et al.*, 2002).

Outra possível ligação biológica entre o diabetes tipo 2 e o câncer é a hiperglicemia, que pode prejudicar o efeito do ácido ascórbico no metabolismo intracelular, reduz a eficácia do sistema imunológico e regula o nível de espécies reativas

de oxigênio, o que pode favorecer o desenvolvimento e a progressão do câncer em pacientes diabéticos (MA *et al.*, 2018).

Além disso, estudos epidemiológicos de concentrações circulantes de insulina, peptídeo C (um marcador de secreção de insulina) ou IGF-I mostraram riscos duas a três vezes maiores de câncer colorretal para indivíduos nas categorias de exposição mais altas, em comparação com aqueles nas categorias de exposição mais baixas (LARSSON *et al.*, 2005). Vários estudos observacionais prospectivos mostraram uma associação entre os níveis elevados de IGF-1 e os riscos de CRC ou adenoma avançado. Esses dados suportam a noção de que o IGF-1 tem um papel na via biológica da neoplasia colorretal, começando na fase de adenoma (YUHARA *et al.*, 2011).

Outros mecanismos pelos quais o diabetes pode estar relacionado ao risco de câncer colorretal incluem tempos de trânsito intestinal mais lentos em pacientes com diabetes, o que pode contribuir para o aumento da exposição da mucosa do cólon a carcinógenos potenciais e concentrações elevadas de ácidos biliares fecais associados ao aumento da glicose no sangue e concentrações de triglicerídeos (LARSSON *et al.*, 2005).

No entanto, algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Todos os estudos que avaliam a associação entre DM e CCR são estudos observacionais, pois um estudo de intervenção que abordasse essa questão não seria ético ou factível. Outro viés potencial é o de detecção. É provável que uma pessoa com DM tenha muito mais contatos com o sistema de saúde do que uma pessoa sem DM, tendo assim mais oportunidades para solicitação de exames que levaram à detecção do CCR. Embora a extensão desse viés seja desconhecida, é possível que aumentos modestos na incidência de câncer possam ser explicados apenas por um rastreamento mais intenso no grupo de DM (YUHARA *et al.*, 2011). Além disso, a DM tipo 2 e CCR compartilham fatores de risco semelhantes, incluindo tabagismo e obesidade. Assim, o risco aumentado de CCR associado a uma história de DM pode ser o resultado da confusão por esses fatores de risco. No entanto, quando fizeram uma meta-análise limitada a estudos que controlaram o tabagismo e o IMC, não houve diminuição da associação

positiva entre DM com risco de CCR. Isso sugere que o efeito de confusão da obesidade e do tabagismo é relativamente fraco e que o DM parece ser um fator de risco independente para CCR (YUHARA *et al.*, 2011).

4.3. FATORES DE PROTEÇÃO

A complexidade e a diversidade dos fatores associados à alimentação dificultam a investigação da relação entre a alimentação e o aparecimento do câncer. No entanto, a relação entre o consumo de certos alimentos e o risco de desenvolver câncer possui evidência científica, demonstrado a partir de estudos epidemiológicos, os quais confirmam a associação de fatores dietéticos com a proteção contra o câncer e com a promoção da carcinogênese, apesar da complexidade dos fatores que estão associados à ingestão dos alimentos, como a conservação, o preparo, o tipo e quantidade de alimento consumido (HAAS *et al.*, 2006).

O desenvolvimento das várias formas mais comuns de câncer resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo a dieta o mais notável desses fatores; é estimado que cerca de 35% dos diversos tipos de câncer ocorrem em razão de dietas inadequadas, perdendo apenas para o tabaco dentre fatores que podem ser prevenidos (GOUVEIA *et al.*, 2011).

Dentre os fatores dietético identificados que podem diminuir o risco de desenvolvimento de CCR estão as frutas e vegetais (verduras e legumes) ricos em substâncias antioxidantes e compostos orgânicos complexos, principalmente o beta-caroteno e a vitamina C, bem como os grãos integrais, os quais são essenciais para o bom funcionamento de diversos processos fisiológicos do corpo humano (MOREIRA, 2007).

Os carotenóides, por meio de ações múltiplas, agem na inibição da carcinogênese: proteção ao DNA contra a mutagênese e genotoxicidade; inibição da proliferação celular; facilitação da comunicação intercelular e estímulo ao sistema imunológico. Além disso, tanto a vitamina C quanto a vitamina E, são associadas com a

redução de CCR devido ao seu potencial de quelação de radicais livres e inibição da formação de metabólitos nitrosos carcinogênicos (GOUVEIA *et al.*, 2011). Muitos estudos comprovam que existe forte associação inversa entre consumo de frutas e hortaliças e risco de diversos tipos de cânceres, sendo que uma dieta rica em substâncias anti carcinogênicas é insubstituível por compostos isolados e ingeridos sob a forma de suplementos (HU *et al.*, 2007). Dentre os fatores considerados protetores, destaca-se o hábito de consumir frutas e hortaliças com alto teor de fibras, sendo que a Organização Mundial da Saúde sugere um consumo diário mínimo de 400 g de frutas e hortaliças como estratégia de prevenção de doenças crônicas, especialmente o câncer, o que corresponde mais especificamente a 5 ou mais porções diárias desses alimentos (GOUVEIA *et al.*, 2011).

As frutas e os vegetais contêm fibras dietéticas e fitoquímicos, as quais atuam com função protetora contra o desenvolvimento de CRC, inibindo a carcinogênese do cólon (BRUCE *et al.*, 2000; BALCHEN & SIMON, 2016). Grandes estudos clínicos confirmaram essa relação, relatando que quando a ingestão basal média de fibra de 15 g/dia foi aumentada para 35 g/dia, uma redução de 40% na incidência de câncer de colorretal foi observada (BORDONARO *et al.*, 2008).

Vários mecanismos têm sido apontados para explicar o papel das fibras no processo de carcinogênese do CCR. Uma dessas possibilidades está relacionada aos efeitos fisiológicos e mecânicos das fibras que, por meio do aumento do volume das fezes, ou pela diminuição do tempo de trânsito intestinal, facilitam a remoção ou diluição dos carcinógenos, co-carcinógenos e/ou promotores do tumor, diminuindo o tempo e o contato desses agentes, presentes no conteúdo fecal, com a mucosa do intestino. Outro mecanismo plausível considera a capacidade físico-química da fibra de alterar o metabolismo dos ácidos biliares, pois ao se ligar a eles, ela retarda ou reduz a absorção de lipídios (HAAS *et al.*, 2006; DAHM *et al.*, 2010). Além disso, algumas pesquisas sugerem que certos constituintes da parede celular vegetal, como a suberina e a lignina, absorvem aminas heterocíclicas e, assim, protegem contra CCR (RYAN-HARSHMAN & ALDOORI, 2007)

O terceiro mecanismo proposto está relacionado com a capacidade das fibras de servir como substrato para a fermentação pela microflora colônica (bactérias presentes no cólon), resultando em produtos finais fisiologicamente ativos (como ácidos graxos de cadeia curta) que estimulam a apoptose, influenciando dessa forma a ecologia intestinal. Além disso, essa fermentação contribui para o aumento da massa bacteriana conseqüentemente, para o aumento do volume das fezes, eleva a produção de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) que alteram o pH e a microflora intestinal, exercendo efeitos fisiológicos benéficos (HAAS *et al.*, 2006; DAHM *et al.*, 2010).

O butirato, um dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) produzido principalmente pela fermentação de carboidratos complexos (fibras) que atuam como uma fonte de energia favorável para a mucosa intestinal (colonócitos), poderia proteger as células epiteliais do cólon da tumorigênese por meio de propriedades anti-inflamatórias e antineoplásicas, por meio do metabolismo celular, homeostase da microbiota, ação antiproliferativa e imunomoduladora genética e/ou epigenética, suprimindo assim a neoplasia colorretal. Isso é outro indicativo de que o aumento da ingestão de fibra pode proteger contra o desenvolvimento de CCR (YANG & YU, 2018).

A composição e função da microbiota intestinal varia dependendo da localização, idade, sexo, raça e ingestão alimentar, sendo que a dieta desempenha um papel importante na sua formação e na manutenção da saúde do cólon, podendo remodelar a estrutura e função da comunidade da microbiota intestinal ao modular a produção de metabólitos (HOLLISTER *et al.*, 2014).

Assim, percebemos que uma dieta desequilibrada leva a distúrbios na estrutura da comunidade e na função da microbiota intestinal, com aumento da produção de metabólitos que podem induzir inflamação e proliferação e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de CCR. (YANG & YU, 2018). O efeito protetor do consumo de frutas e hortaliças sobre o desenvolvimento de CCR parece estar relacionado ao alto conteúdo de fibras e antioxidantes desses alimentos (GOUVEIA *et al.*, 2011). Esses alimentos contendo agentes para a quimioprevenção do câncer,

também chamados de nutracêuticos ou fármaco-alimentos, constituem um dos principais grupos de alimentos com propriedades funcionais. No entanto, embora estudos comprovam que há relação inversa entre a diversidade dietética (por meio do aumento da ingestão de frutas e hortaliças) e risco de desenvolvimento de CCR, demonstrando que esses alimentos exercem papel crucial na etiologia dessa neoplasia, ainda não foi esclarecido na literatura qual é o determinante anticarcinogênico das frutas e hortaliças, uma vez que as mesmas são fontes de vitaminas (como ácido fólico), minerais (como selênio), fibras, fitoquímicos (como caroteno), ácido linoléico conjugado, genisteína, indóis, isotiocianatos, flavonóides, dentre outras substâncias que exercem efeito protetor contra o câncer (GUALDRINI *et al.* 2005; HU *et al.*, 2007).

A dieta tem um impacto importante na composição e função da microbiota intestinal, sendo que a estrutura da comunidade da microbiota intestinal é predominantemente moldada por fatores ambientais, em vez de ancestralidade genética ou polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) individuais. Além disso, apenas pesquisas apontam que apenas 1,9% do microbioma intestinal é hereditária e mais de 20% da variância na diversidade do microbioma pode ser inferida a partir de fatores ambientais associados à dieta e estilo de vida (ROTHSCHILD *et al.*, 2018). Além disso, intervenções dietéticas de curto prazo podem remodelar nosso microbioma intestinal e, uma vez que retorne à dieta original de longo prazo, o microbioma intestinal volta novamente (HENKIN *et al.*, 2015).

A modulação da microbiota intestinal por probióticos pode influenciar positivamente a interferência entre o sistema imunológico e a microbiota, sendo benéfica na prevenção da inflamação e do CCR. Os benefícios dos probióticos que promovem a saúde incluem atividades antimicrobianas contra patógenos intestinais, modulação do sistema imunológico, redução dos níveis de colesterol no sangue, redução da colite e inflamação, prevenção do câncer de cólon e regulação do metabolismo energético do hospedeiro (AMBALAM *et al.*, 2016).

A população da microbiota dominante do intestino consiste em *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Acintobacteria* e *Proteobacteria*. E o grupo mais comum de probióticos são

dos gêneros de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que vivem naturalmente no sistema digestivo humano e são eficazes na decomposição de açúcares e na produção de ácido láctico (ESLAMI *et al.*, 2019). No entanto, a prevalência de um tipo específico ou consórcio de bactérias no intestino, como a *E. coli* e *B. fragilis* por exemplo, pode aumentar a atividade de enzimas pró-carcinogênicas e produzir metabólitos indesejáveis, um possível fator de risco para CCR (SEARS & GARRETT, 2014).

Os probióticos, além da regulação da homeostase do sistema epitelial intestinal e das respostas imunes, podem atuar como antimutágenos e exercer efeitos construtivos em diferentes estágios da carcinogênese, sendo eles a inativação de mutagênicos ou carcinógenos, a redução do pH intestinal, efeitos imunomoduladores, modulação da microflora intestinal, modulação da apoptose e diferenciação celular e inibição da via de sinalização da tirosina quinase (AMBALAM *et al.*, 2016). No entanto, suas propriedades anticancerígenas dependem da fase de crescimento bacteriano, pH do meio, tipo de mutagênico e cepa (RAMAN *et al.*, 2013).

Estudos *in vitro* indicaram que as cepas probióticas se ligam a mutagênicos, possivelmente devido aos seus peptidoglicanos estruturais, polissacarídeos e glicoproteínas secretoras, e exercem atividade antimutagênica. Além disso, também demonstraram que as bactérias probióticas se ligam a pró-carcinógenos, carcinógenos e mutagênicos e levam à sua biotransformação em metabólitos menos tóxicos e portanto, auxiliam em sua subsequente desintoxicação; assim, evitando CCR. Portanto, pode-se considerar que os probióticos se ligam e auxiliam na excreção metabólica de agentes mutagênicos (RAMAN *et al.*, 2013). Vários estudos sugerem que os probióticos protegem contra o CCR, alterando o processo de diferenciação das células malignas (ESLAMI *et al.*, 2019).

A microflora intestinal comensal e os probióticos também podem exercer atividade antimicrobiana contra bactérias promotoras de CCR pela produção, a partir de carboidratos bioativos, de produtos de fermentação do cólon que são ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), como o acetato, propionato e butirato, e peptídeos antimicrobianos, como o lactato, manipulando positivamente a microbiota intestinal e assim podendo

desempenhar um papel importante na prevenção do CCR (LOUIS *et al.*, 2014). Os SCFAs são essenciais para manter o equilíbrio da produção equivalente redox em condições anaeróbias do intestino e necessário para a homeostase. Além de ser absorvido e metabolizado pelos colonócitos, o SCFA se liga a diferentes receptores do cólon para atuar como moléculas sinalizadoras, estimulando a proliferação de células normais do intestino e induzindo a diferenciação celular. Além disso, tem efeitos anti-inflamatórios e é eficaz no hormônio de resistência à insulina. Os compostos SCFA podem ter diferentes efeitos, tais como induzir ou inibir a autofagia, inibindo assim a proliferação de células cancerosas ou indução de apoptose (ESLAMI *et al.*, 2019).

Estudos laboratoriais mostraram que por meio da suplementação de SCFA ocorreu um aumento na expressão de genes produtores de muco (MUC1, 2, 3 e 4) nas células epiteliais intestinais, e a exposição do tecido do cólon ao butirato (SCFA) resultou em aumento da síntese e secreção de muco, como também aumento da espessura da mucosa e reparo ao dano da mucosa, aumentando a migração celular para o local da lesão em modelos animais e condições *in vitro* (ESLAMI *et al.*, 2019). Isso é extremamente benéfico para o indivíduo pois essa membrana mucosa impede a entrada de bactérias patogênicas, antígenos estranhos e outras substâncias nocivas do lúmen do intestino, e qualquer dano e alteração na permeabilidade desta membrana mucosa, pode levar à invasão de microrganismos e patógenos (YOUSEFI *et al.*, 2018).

Além disso, o uso de SCFA aumenta a montagem das membranas celulares e a migração das células da mucosa e aumenta a proliferação e diferenciação de colonócitos saudáveis, formando assim uma forte barreira contra invasão tumoral, migração celular, metástase e inflamação. Os SCFAs não são apenas capazes de reconstruir o epitélio do cólon, mas também podem protegê-lo de outras lesões, incluindo espécies reativas de oxigênio (ROS) ou prostaglandinas que desempenham um papel na modulação do sistema imunológico. Para proteger as células epiteliais, a mucosa gastrointestinal protege o epitélio contra compostos potencialmente prejudiciais por meio de uma camada mucosa (YOUSEFI *et al.*, 2018).

Estudos *in vivo* demonstraram que os probióticos têm o potencial de prevenir o CRC por imunomodulação, desempenhando um papel notável na modulação diferencial da imunidade inata e adaptativa nos níveis mucoso e sistêmico. Assim, os probióticos estendem a função imunoestimuladora pela produção de citocinas anti-inflamatórias, aumentando a função de barreira intestinal pela secreção de compostos antioxidantes e anticarcinogênicos. As evidências sugerem que os probióticos, em interação com receptores *toll - like* (TLRs), produzem citocinas anti- inflamatórias, estimulam a produção TNF em células epiteliais, inibem NF - kB em macrófagos e estimulam a produção de IL - 8 (necessário para captação de neutrófilos). Além disso, as células bacterianas probióticas e seus fatores solúveis podem induzir efeitos nas respostas imunes sistêmicas, estimulando as células apresentadoras de antígenos no trato digestivo (CHONG, 2013).

Estudos mostraram que os probióticos podem induzir a apoptose interferindo nos diferentes estágios das vias de sinalização, como supressão de COX-2, ativação da caspase-3 e polarização do potencial de membrana mitocondrial, ativação de morte celular autofágica, desativação do inflamassoma, e regulação negativa da sinalização de NF-kB e proteína quinases ativadas por mitogênio (MAPK) e, metabólitos intestinais secretados (RAMAN *et al.*, 2016).

Somado a todos esses fatores já mencionados acima, também há evidências de que anti-inflamatórios não esteroides, como a aspirina (ácido acetilsalicílico) por exemplo, diminuem o risco de CCR (YE *et al.*, 2013). O principal mecanismo sugerido para a proteção de CCR por esses medicamentos é a inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), impedindo que a COX-1 e COX-2 convertam o ácido araquidônico em prostaglandinas pró-inflamatórias (ex: PGE2). (CORPET & PIERRE, 2003).

As prostaglandinas são substâncias semelhantes a hormônios, com diversas funções no organismo, podendo contribuir tanto para a proliferação de células do cólon quanto para a não proliferação. Por exemplo, as prostaglandinas E (PGE), em particular as prostaglandinas E2, aceleram o crescimento tumoral por aumentar a proliferação de

células colônicas e pela ação anti-apoptótica. Já as PGE podem, ainda, reduzir a atividade de células natural Killer (NK), reduzir a motilidade intestinal, apresentar ação inflamatória e contribuir para metástases. Por sua vez, as prostaglandinas F (PGF), em particular as prostaglandinas F2, possuem ações contrárias as PGE (LUNZ *et al.*, 2006).

O aumento de PGE pode ocorrer devido ao processo inflamatório ocasionado pelo câncer. As enzimas pró-inflamatórias fosfolipase A-2 e ciclooxigenase (COX), as quais são expressas em maior quantidade nos tumores colônicos, promovem o aumento do nível de prostaglandinas E2 (CORPET & PIERRE, 2003).

5. CONCLUSÃO

Diversos estudos apresentaram evidências científicas de que fatores alimentares e hábitos de vida (como prática de atividade física e tabaco), contribuem para o desenvolvimento de CCR. Também, há a indicação de genes específicos que são encontrados no genoma dos indivíduos, e doenças crônicas pré existentes, como doenças inflamatórias intestinais e diabetes de mellitus, que funcionam como fatores de risco para o desenvolvimento de CCR, sendo assim, indivíduos que os apresentam têm maior chance de desenvolver a doença.

A identificação desses fatores que aumentam as chances do desenvolvimento da doença, juntamente com percepções adicionais sobre seu curso clínico, levou ao desenvolvimento de diretrizes de manejo específicas e testes genéticos e de rastreamento que podem diagnosticar esses distúrbios precocemente. Essas diretrizes podem salvar vidas, não apenas para o paciente afetado, mas também para seus familiares. Assim, fica evidente a importância de educar e encorajar as pessoas a fazer os testes de rastreamento de rotina que estão disponíveis hoje e que ajudam a reduzir o número de mortes por esse câncer. Além disso, informar sobre as possíveis mudanças nos hábitos de vida, como adoção permanente de hábitos alimentares saudáveis e práticas de atividade física, podem ser determinantes para o desenvolvimento dessa doença.

6. BIBLIOGRAFIA

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 7.a Edição. Local: Editora, p. 351-372, 2012.

AIHARA, H., KUMAR, N., & THOMPSON, C. C. (2014). Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 255–262, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/meg.000000000000010>

AMBALAM, P., RAMAN, M., PURAMA, R. K., & DOBLE, M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 119–131, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.009>

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts & Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021.

ARNOLD, M., SIERRA, M. S., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A., & BRAY, F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, [S. l.], v. 66, n. 4, p. 683–691, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>

ASSIS, R. V. B. F. Rastreamento e vigilância do câncer colorretal: guidelines mundiais. **GED gastroenterol. endosc. dig**, vol. 30, n. 2, p. 62-74, 2011.

BALCHEN, V.; SIMON, K. Colorectal cancer development and advances in screening. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. Volume 11, p. 967–976, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S109285>

BARDOU, M., BARKUN, A. N., & MARTEL, M. Obesity and colorectal cancer. **Gut**, [S. l.], v. 62, n. 6, p. 933–947, 2013.. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>

BOGLIOLO. Patologia. 6ª ed. Guanabara Koogan; 2000.

BONGAERTS, B. W. C.; VAN DEN BRANDT, P. A.; GOLDBOHM, R. A.; DE GOEIJ, A. F. P. M.; WEIJENBERG, M. P. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 123, n. 10, p. 2411–2417, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.23774>

BORDONARO, M., LAZAROVA, D. L., & SARTORELLI, A. C. (2008). Butyrate and Wnt signaling: a possible solution to the puzzle of dietary fiber and colon cancer risk? **Cell Cycle** [S. l.], v. 7, n. 9, p. 1178–1183, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/cc.7.9.5818>

BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A., & JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

BRENNER, H.; KLOOR, M.; POX, C. P. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 383, n. 9927, p. 1490–1502, 2014. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9).

BRUCE W R, GIANCCA A, MEDLINE A. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11142411/>.

CÂNCER de Intestino. [S. l.], 4 fev. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>. Acesso em: 21 maio 2020.

CAI, S., LI, Y., DING, Y., CHEN, K., & JIN, M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death. **European Journal of Cancer Prevention**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 532–539, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000076>

CARNEIRO NETO JD; BARRETO JBP; FREITAS NS; QUEIROZ MA. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. **Rev bras Coloproct**, vol. 26, n. 4, p. 430-435, 2006.

CHAN, D. S. M., LAU, R., AUNE, D., VIEIRA, R., GREENWOOD, D. C., KAMPMAN, E., & NORAT, T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis

of prospective studies. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. e20456, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>

CHEN, C., WANG, L., LIAO, Q., XU, L., HUANG, Y., ZHANG, C., YE, H., XU, X., YE, M., & DUAN, S. Association between six genetic polymorphisms and colorectal cancer: A meta-analysis. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 187–195, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0425>

CHENG, J., CHEN, Y., WANG, X., WANG, J., YAN, Z., GONG, G., LI, G., & LI, C. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. **European Journal of Cancer Prevention**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 6–15, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000011>

CHONG, E. S. L. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 351–374, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1499-6>

CLAES K, DAHAN K, TEJPAR S, DE PAEPE A, BONDUELLE M, ABRAMOWICZ M, VERELLEN C, FRANCHIMONT D, VAN CUTSEM E, KARTHEUSER A. The genetics of familial adenomatous polyposis (FAP) and MutYH-associated polyposis (MAP). **Acta Gastroenterol Belg.**, vol. 74, n. 3, p. 421-6, 2011. PMID: 22103048.

CORPET, D. E., & PIERRE, F. Point: From animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the **American Association for Cancer Research**, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, vol. 12, n. 5, p. 391–400, 2003.

DAHM, C. C., KEOGH, R. H., SPENCER, E. A., GREENWOOD, D. C., KEY, T. J., FENTIMAN, I. S., SHIPLEY, M. J., BRUNNER, E. J., CADE, J. E., BURLEY, V. J., MISHRA, G., STEPHEN, A. M., KUH, D., WHITE, I. R., LUBEN, R., LENTJES, M. A. H., KHAW, K. T., & RODWELL (BINGHAM), S. A. Dietary fiber and colorectal cancer risk: A nested case-control study using food diaries. **JNCI Journal of the National Cancer**

Institute, [S. l.], v. 102, n. 9, p. 614–626, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq092>

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. Anatomia humana sistêmica e segmentar. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007.

DEKKER, Evelien et al. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 2019. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).

DIGGS, D. L.; HUDERSON, A. C.; HARRIS, K. L.; MYERS, J. N.; BANKS, L. D.; REKHADEVI, P. V.; NIAZ, M. S.; RAMESH, A. Polycyclic aromatic hydrocarbons and digestive tract cancers: a perspective. **Journal of Environmental Science and Health, Part C**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 324–357, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10590501.2011.629974>

DOUBENI, C. A.; LAIYEMO, A. O.; MAJOR, J. M.; SCHOOTMAN, M.; LIAN, M.; PARK, Y.; GRAUBARD, B. I.; HOLLENBECK, A. R.; SINHA, R. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer. **Cancer**, [s. l.], v. 118, n. 14, p. 3636–3644, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26677>

DOUBENI, C. A.; MAJOR, J. M.; LAIYEMO, A. O.; SCHOOTMAN, M.; ZAUBER, A. G.; HOLLENBECK, A. R.; SINHA, R.; ALLISON, J. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 104, n. 18, p. 1353–1362, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs346>

EARTHMAN, C. P., BECKMAN, L. M., MASODKAR, K., & SIBLEY, S. D. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. **International Journal of Obesity**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 387–396, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.119>

ESLAMI, M., YOUSEFI, B., KOKHAEI, P., HEMATI, M., NEJAD, Z. R., ARABKARI, V., & NAMDAR, A. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal

cancer. **Journal of Cellular Physiology**, [S. l.], v. 234, n. 10, p. 17127–17143, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.28473>

FAGUNWA, I. O., LOUGHREY, M. B., & COLEMAN, H. G. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 561–568, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.012>

FANG CHIA, B. Rastreamento para câncer colorretal. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 286–286, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302002000400020>

FERRARI, P., JENAB, M., NORAT, T., MOSKAL, A., SLIMANI, N., OLSEN, A., TJØNNELAND, A., OVERVAD, K., JENSEN, M. K., BOUTRON-RUAULT, M.-C., CLAVEL-CHAPELON, F., MOROIS, S., ROHRMANN, S., LINSEISEN, J., BOEING, H., BERGMANN, M., KONTOPOULOU, D., TRICHOPOULOU, A., KASSAPA, C., ... RIBOLI, E. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 121, n. 9, p. 2065–2072, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.22966>

FINLAY A, MACRAE R.M.G, SERES D., SAVARESE D.M.F. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. [(acessado 26 junho 2020)]; Disponível online: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>

GILSING, A. M. J.; FRANSEN, F.; DE KOK, T. M.; GOLDBOHM, A. R.; SCHOUTEN, L. J.; DE BRUINE, A. P.; VAN ENGELAND, M.; VAN DEN BRANDT, P. A.; DE GOEIJ, A. F. P. M.; WEIJENBERG, M. P. Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 34, n. 12, p. 2757–2766, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt290>

GOUVEIA, L. A. G; PASSANHA, A.; RODRIGUES, G.; MANSUR, V. N.; SAB, N. P.; PASSADORE, M. D. Efeito da ingestão de frutas, hortaliças, vitaminas A, C e E sobre o

desenvolvimento do câncer colorretal. **Nutrição Brasil**, vol. 10, n. 6, p. 376-380, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Luiza-Antoniuzzi/publication/291356964_Efeito_da_ingestao_de_frutas_hortalicas_vitaminas_A_C_e_E_sobre_o_desenvolvimento_do_cancer_colorretal/links/56a2a4d608ae1b65112cbb12/Efeito-da-ingestao-de-frutas-hortalicas-vitaminas-A-C-e-E-sobre-o-desenvolvimento-do-cancer-colorretal.pdf

GRIVENNIKOV, S., WANG, K., MUCIDA, D. et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. **Nature** [S. l.], v. 491, n. 7423, p. 254–258, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11465>

GUALDRINI UA, SAMBUELLI A, BARUGEL M, GUTIÉRREZ A, AVILA KC. Prevención del cáncer colorrectal (CCR) [Prevention of colorectal cancer]. **Acta Gastroenterol Latinoam**, vol. 35, n. 2, p. 104-40, 2005. Spanish. PMID: 16127987.

GUO, X.-F., WANG, J., YU, S.-J., SONG, J., JI, M.-Y., ZHANG, J.-X., CAO, Z., WANG, J., & DONG, W.-G. Meta-analysis of the ADH1B and ALDH2 polymorphisms and the risk of colorectal cancer in east asians. **Internal Medicine**, [S. l.], v. 52, n. 24, p. 2693–2699, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.1202>

HAAS, P., ANTON, A. A., SARTORI, A. S., & FRANCISCO, A. DE. Possíveis mecanismos de ação dos grãos integrais na prevenção do câncer colorretal. **Estudos de Biologia**, [S. l.], v. 28, n. 65, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.7213/reb.v28i65.22745>

HENKIN, Y., KOVSAN, J., GEPNER, Y., & SHAI, I. (2015). Diets and morbid tissues – history counts, present counts. **British Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 113, n. S2, p. S11–S18, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0007114514003730>

HOLLISTER, E. B., GAO, C., & VERSALOVIC, J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 146, n. 6, p. 1449–1458, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>

HU, J., MERY, L., DESMEULES, M., & MACLEOD, M. Diet and vitamin or mineral supplementation and risk of rectal cancer in Canada. **Acta Oncologica**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 342–354, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02841860600746982>

IARC (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 83:1–1438. PMID:15285078. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php>.

J. DINIS-OLIVEIRA, R. Oxidative and non-oxidative metabolomics of ethanol. **Current Drug Metabolism**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 327–335, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389200217666160125113806>

KALTENBACH, T., LEITE, G., & SOETIKNO, R. Colonoscopy surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 103–114, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11938-016-0072-4>

KEIBEL, A.; SINGH, V.; SHARMA, M. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 15, n. 17, p. 1949–1955, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/138161209788453167>

LAGERSTEDT ROBINSON, K., LIU, T., VANDROVCOVA, J., HALVARSSON, B., CLENDENNING, M., FREBOURG, T., PAPADOPOULOS, N., KINZLER, K. W., VOGELSTEIN, B., PELTOMAKI, P., KOLODNER, R. D., NILBERT, M., & LINDBLOM, A. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 99, n. 4, p. 291–299, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djk051>

LARSSON, S. C., ORSINI, N., & WOLK, A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 97, n. 22, p. 1679–1687, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji375>

LAURENT S, FRANCHIMONT D, COPPENS JP, LEUNEN K, MACKEN L, PEETERS M, PLOMTEUX O, POLUS M, POPPE B, SEMPOUX C, TEJPAN S, VAN DEN EYNDE M,

VAN GOSSUM A, VANNOOTE J, KARTHEUSER A, VAN CUTSEM E. Familial adenomatous polyposis: clinical presentation, detection and surveillance. **Acta Gastroenterol Belg**, vol. 74, n. 3, p. 415-20, 2011. PMID: 22103047.

LICHTENSTERN, C. R., NGU, R. K., SHALAPOUR, S., & KARIN, M. Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer. **Cells**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 618, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells9030618>

LIMA, J. F. DE, MACEDO, A. B., PANIZZON, C. P. DO N. B., & PERLES, J. V. C. M. Cancer colorretal, diagnóstico e estadiamento: revisão de literatura. **Arquivos Do Mudi**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 315–329, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51555>

LOUIS, P., HOLD, G. L., & FLINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 12, n. 10, p. 661–672, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>

LUNZ, W., MOREIRA, A. P. B., & VIANA, E. C. Mecanismos de proteção contra o câncer colorretal pelo exercício e atividade física. **Revista Digital Efdeportes**, vol. 11, p. 102, 2006.

MA, Y., YANG, W., SONG, M., SMITH-WARNER, S. A., YANG, J., LI, Y., MA, W., HU, Y., OGINO, S., HU, F. B., WEN, D., CHAN, A. T., GIOVANNUCCI, E. L., & ZHANG, X. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. **British Journal of Cancer**, [S. l.], v. 119, n. 11, p. 1436–1442, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0314-4>

MØLLER, P., SEPPÄLÄ, T. T., BERNSTEIN, I., HOLINSKI-FEDER, E., SALA, P., GARETH EVANS, D., LINDBLOM, A., MACRAE, F., BLANCO, I., SIJMONS, R. H., JEFFRIES, J., VASEN, H. F. A., BURN, J., NAKKEN, S., HOVIG, E., RØDLAND, E. A., THARMARATNAM, K., DE VOS TOT NEDERVEEN CAPPEL, W. H., HILL, J., ... CAPELLA, G. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the prospective Lynch syndrome database. **Gut**, [S. l.], v. 67, n. 7, p. 1306–1316, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057>

MOORE, K. L.; DALLEY A. F. Anatomia orientada para a clínica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MOREIRA AVB. Vitaminas. In: Silva SMCS, Mura JDP, eds. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Roca, p.77-104, 2007.

MURPHY, G., DEVESA, S. S., CROSS, A. J., INSKIP, P. D., MCGLYNN, K. A., & COOK, M. B. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 128, n. 7, p. 1668–1675, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.25481>

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Disponível em: : <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer?redirect=tre>>. Acesso em: 03 abril. 2020.

PARRY, S., WIN, A. K., PARRY, B., MACRAE, F. A., GURRIN, L. C., CHURCH, J. M., BARON, J. A., GILES, G. G., LEGGETT, B. A., WINSHIP, I., LIPTON, L., YOUNG, G. P., YOUNG, J. P., LODGE, C. J., SOUTHEY, M. C., NEWCOMB, P. A., LE MARCHAND, L., HAILE, R. W., LINDOR, N. M., ... JENKINS, M. A. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. **Gut**, [S. l.], v. 60, n. 7, p. 950–957, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228056>

PEREZ, R. O., PROSCURSHIM, I., SÃO JULIÃO, G. P., PICOLO, M., GAMA-RODRIGUES, J., & HABR-GAMA, A. Instalação e resultados preliminares de programa de rastreamento populacional de câncer colorretal em município brasileiro. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 12–15, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-67202008000100003>

POLITE, B. N., DIGNAM, J. J., & OLOPADE, O. I. Colorectal cancer and race: Understanding the differences in outcomes between african americans and whites. **Medical Clinics of North America**, [S. l.], v. 89, n. 4, p. 771–793, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2005.03.001>

RAMAN M., AMBALAM P & DOBLE M. Probiotics and colorectal cancer in probiotics and bioactive carbohydrates in colon cancer management. Primeira Edição, pp15-34. **Springer India**, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-81-322-2586-7>

RAMAN, M., AMBALAM, P., KONDEPUDI, K. K., PITHVA, S., KOTHARI, C., PATEL, A. T., PURAMA, R. K., DAVE, J. M., & VYAS, B. R. M. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. **Gut Microbes**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 181–192, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/gmic.23919>

RAWLA, P., SUNKARA, T., & BARSOUK, A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. **Gastroenterology Review**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 89–103, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>

ROSSI M, JAHANZAIB ANWARORCID M, USMAN A, KESHAVARZIAN A, BISHEHSARI F. Colorectal cancer and alcohol consumption — populations to molecules. **Cancers**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 38, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers10020038>

ROTHSCHILD, D., WEISSBROD, O., BARKAN, E., KURILSHIKOV, A., KOREM, T., ZEEVI, D., COSTEA, P. I., GODNEVA, A., KALKA, I. N., BAR, N., SHILO, S., LADOR, D., VILA, A. V., ZMORA, N., PEVSNER-FISCHER, M., ISRAELI, D., KOSOWER, N., MALKA, G., WOLF, B. C., ... SEGAL, E. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. **Nature**, vol. 555, nº 7695, p. 210–215, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature25973>

RYAN-HARSHMAN, M.; ALDOORI, W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. **Can Fam Physician**, vol. 53, n. 11, p. 1913-20, 2007. PMID: 18000268; PMCID: PMC2231486.

SANDHU, M. S., DUNGER, D. B., GIOVANNUCCI, E. L. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. **CancerSpectrum Knowledge Environment**, vol. 94, nº 13, p. 972–980, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/94.13.972>

SCANDIUZZI, M. C. DE P., CAMARGO, E. B., & ELIAS, F. T. S. (2019). Câncer colorretal no Brasil: perspectivas para detecção precoce. **Brasília Médica**, vol. 56, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2236-5117.2019v56a02>

SEARS, C. L., GARRETT, W. S. Microbes, microbiota, and colon cancer. **Cell host & microbe**, vol. 15, nº 3, p. 317–328, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.007>

SHIVAPPA, N.; GODOS, J.; HÉBERT, J.; WIRTH, M.; PIURI, G.; SPECIANI, A.; GROSSO, G. Dietary inflammatory index and colorectal cancer risk—A meta-analysis. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1043, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9091043>

SIERRA, MS.; FORMAN, D. Etiology of colorectal cancer (C18-20) in central and south america. In: *Cancer in Central and South America*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. Disponível em: http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm. Acesso em 29/04/2021.

SONG, B. K.; CHO, K. O.; JO, Y.; OH, J. W.; KIM, Y. S. Colon transit time according to physical activity level in adults. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, vol. 18, nº 1, p. 64–69, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.1.64>

SONG, M.; GARRETT, W. S.; CHAN, A. T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 148, n. 6, p. 1244–1260.e16, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.035>

STEFANI, ED.; DENEOPELLEGRINI, H.; RONCO, AL.; CORREA, P.; BOFFETTA, P.; AUNE, D.; ACOSTA, G.; MENDILAHARSU, M.; LUACES, ME.; LANDO, G.; SILVA, C. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a factor analysis in uruguay. **Asian Pac J Cancer Prev**, vol. 12, nº 3, p. 753-9, 2011. PMID: 21627378.

TERZIĆ, J.; GRIVENNIKOV, S.; KARIN, E.; KARIN, M. Inflammation and colon cancer. **Gastroenterology**, vol. 138, nº 6, p. 2101-2114.e5, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>

THANIKACHALAM, K; KHAN, G. Colorectal cancer and nutrition. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 164, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11010164>

TSURUYA, A., KUWAHARA, A., SAITO, Y., YAMAGUCHI, H., TENMA, N., INAI, M., TAKAHASHI, S., TSUTSUMI, E., SUWA, Y., TOTSUKA, Y., SUDA, W., OSHIMA, K., HATTORI, M., MIZUKAMI, T., YOKOYAMA, A., SHIMOYAMA, T., & NAKAYAMA, T. Major anaerobic bacteria responsible for the production of carcinogenic acetaldehyde from ethanol in the colon and rectum. **Alcohol and Alcoholism**, vol. 51, nº 4, p. 395–401, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agv135>

VOUTSINAS, J., WILKENS, L. R., FRANKE, A., VOGT, T. M., YOKOCHI, L. A., DECKER, R., & LE MARCHAND, L. Heterocyclic amine intake, smoking, cytochrome P450 1A2 and N-acetylation phenotypes, and risk of colorectal adenoma in a multiethnic population. **Gut**, vol. 62, nº 3, p. 416–422, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300665>

VUIK, F. E., NIEUWENBURG, S. A., BARDOU, M., LANSDORP-VOGELAAR, I., DINIS-RIBEIRO, M., BENTO, M. J., ZADNIK, V., PELLISÉ, M., ESTEBAN, L., KAMINSKI, M. F., SUCHANEK, S., NGO, O., MÁJEK, O., LEJA, M., KUIPERS, E. J., & SPAANDER, M. C. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. **Gut**, vol. 68, nº 10, p. 1820–1826, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>

WINZER, B. M., WHITEMAN, D. C., REEVES, M. M., & PARATZ, J. D. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. **Cancer Causes & Control**, vol. 22, nº 6, p. 811–826, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9761-4>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.

WU, X. C.; CHEN, V. W.; STEELE, B.; RUIZ, B.; FULTON, J.; LIU, L.; CAROZZA, S. E.; GREENLEE, R. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. **Cancer**, vol. 92, nº 10, p. 2547–2554, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2547::AID-CNCR1606>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2547::AID-CNCR1606>3.0.CO;2-K)

XIE, J., & ITZKOWITZ, S. H. Cancer in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 14, nº 3, p. 378, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.378>

YANG, J., & YU, J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. **Protein & Cell**, vol. 9, nº 5, p. 474–487, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0543-6>

YE, X., FU, J., YANG, Y., & CHEN, S. Dose–risk and duration–risk relationships between aspirin and colorectal cancer: A meta-analysis of published cohort studies. **PLoS ONE**, v.8, n. 2, e57578, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057578>

YOUNG, G. P.; HU, Y.; LE LEU, R. K.; NYSKOHUS, L. Dietary fibre and colorectal cancer: A model for environment - gene interactions. **Molecular Nutrition & Food Research**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 571–584, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200500026>


YOUSEFI, B., ESLAMI, M., GHASEMIAN, A., KOKHAEI, P., SALEK FARROKHI, A., & DARABI, N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6., p.8008–8018, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.27559>

YUHARA, H., STEINMAUS, C., COHEN, S. E., CORLEY, D. A., TEI, Y., & BUFFLER, P. A. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? **American Journal of Gastroenterology**, vol.106, n.11, p.1911–1921, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.301>

ZHEN, Y.; LUO, C.; ZHANG, H. Early detection of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. **Gastroenterology Report**, Volume 6, Issue 2, p.83–92, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gastro/goy010>

15/06/21 Carolina Gillula Marçal

Data e assinatura do aluno(a)

11/06/21 

Data e assinatura do orientador(a)

Dra. Maria Aparecida Nicoletti
Universidade de São Paulo - USP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
CRF - SP: 08,457