

Maria João Reis Correia

**Efeito da Exposição Ambiental no  
Desenvolvimento e Prevenção do Carcinoma  
Colo-retal**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2016



Maria João Reis Correia

# Efeito da Exposição Ambiental no Desenvolvimento e Prevenção do Carcinoma Colo-retal



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2016

Maria João Reis Correia

Efeito da Exposição Ambiental no Desenvolvimento e Prevenção  
do Carcinoma Colo-retal

---

(Maria João Reis Correia)

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas:  
sob orientação da Professora Doutora Carla Matos.

Porto, 2015

## Resumo

Muitos fatores, como a dieta, a ingestão de álcool, o uso de tabaco, a obesidade, entre outros, têm sido estudados na etiologia do carcinoma colo-retal (CCR). Entre eles, os fatores alimentares têm um papel fundamental, sendo a incidência de CCR maior em países onde a ingestão de carne vermelha é maior. (Durko and Malecka-Panas, 2014).

Os programas de rastreio de CCR apenas são possíveis em países economicamente desenvolvidos. Contudo, a atenção no futuro deve ser dada às áreas geográficas onde existe maior envelhecimento populacional e estilos de vida preocupantes (Tárraga López *et al*, 2014).

Abordar os diversos aspetos do CCR, nomeadamente os pontos mais polémicos relacionados com fatores ambientais que afetam esta patologia, e abordar os principais fatores de prevenção do CCR, são os principais objetivos desta dissertação.

Esta revisão bibliográfica teve como base as linhas de orientação acerca dos efeitos ambientais no desenvolvimento e prevenção do CCR, os quais são de uma forma geral abordados anualmente. Tem como objetivo pesquisar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura científica, relacionadas com os fatores de risco e com os fatores preventivos para o cancro colo-retal, assim como selecionar as recomendações educativas em saúde, específica para a promoção e prevenção do CCR, aliada a uma alimentação saudável.

Palavras-chave: carcinoma colo-retal; fatores ambientais; fatores nutricionais; fatores de risco colo-retais; prevenção do carcinoma colo-retal.

## **Abstract**

Many factors such as diet, alcohol intake, tobacco use, obesity, among others, have been studied, which are seen as the most important factors in the etiology of CCR. Among them, dietary factors play a key role, as the high incidence of CCR occurs in countries where red meat intake is higher (Durko and Malecka-Panas, 2014).

CCR screening programs are only possible in economically developed countries. However, attention in the future should be given to geographical areas where there is higher population aging and worrying lifestyles (Tárraga López *et al*, 2014).

Address the various aspects of the CCR, including the most controversial points related to environmental factors that affect this condition and address the main CCR prevention factors are the main objectives of this thesis.

This literature review will inform the guidelines for the environmental effects in the development and prevention of CCR, which are, in general, covered annually. Aims to search and synthesize the available evidence in the scientific literature related to the risk factors and preventive factors for colorectal cancer, as well as categorizing the aspects related to the CCR and select educational recommendations on health for the promotion and prevention of CCR, combined with a healthy diet.

**Key words:** colorectal cancer; ambiental factors; dietary factors; colorectal risk factors; colocretral cancer prevention.

## **Agradecimentos**

O espaço limitado desta secção, seguramente, não me permite agradecer a todas as pessoas que, ao longo da minha formação académica em Ciências Farmacêuticas, me ajudaram, direta ou indiretamente, a cumprir todos os meus objetivos e a realizar mais uma etapa da minha vida enquanto estudante. Desta forma, deixo apenas algumas palavras de agradecimento.

Ao Coordenador do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Professor Doutor João Carlos Sousa, agradeço a oportunidade e o privilégio que tive em frequentar este Mestrado Integrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica.

À Professora Doutora Carla Matos, expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio na elaboração desta tese.

Às minhas colegas de curso, em especial à Bruna Magalhães e à Alexandra Garcês, um muito obrigada pela vossa amizade, companheirismo e ajuda, fatores muito importantes na realização desta tese e que permitiram que cada dia fosse encarado com particular motivação.

Aos meus amigos pelos intermináveis desabafos e pela partilha dos bons (e menos bons) momentos, muito obrigada.

À minha Família, em especial aos meus Pais, à minha Irmã, aos meus Avós, aos meus Tios e Tias e às minhas Primas um enorme obrigada por acreditarem sempre em mim, naquilo que faço e por todos os ensinamentos de vida. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem. A eles, dedico todo este trabalho.

# Índice

Índice de Abreviaturas.....	i
Índice de Figuras.....	ii
Índice de Tabelas .....	iii
<b>I. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Carcinoma Colo-retal.....</b>	<b>4</b>
<b>III. Epidemiologia .....</b>	<b>9</b>
<b>IV. Fatores de Risco Ambientais .....</b>	<b>16</b>
<b>1. Fatores Nutricionais .....</b>	<b>18</b>
i. Carne Vermelha e Processada.....	18
ii. Gordura, Gordura saturada e Colesterol .....	20
<b>2. Fatores de Estilo de vida.....</b>	<b>20</b>
i. Álcool .....	20
ii. Tabaco .....	21
iii. Obesidade .....	22
<b>V. Fatores de Proteção Ambientais .....</b>	<b>24</b>
<b>1. Fatores Nutricionais .....</b>	<b>24</b>
i. Fibras e Cereais.....	24
ii. Fruta e Vegetais .....	25
iii. Cálcio e Vitamina D .....	26
iv. Probióticos .....	27
v. Leite e Derivados .....	28
vi. Peixe, ômega-3 e ômega-6.....	29
<b>2. Fatores de Estilo de Vida.....</b>	<b>30</b>
i. Café e chá .....	30
ii. Atividade Física .....	31
<b>3. Compostos Farmacológicos .....</b>	<b>32</b>
<b>VI. Prevenção .....</b>	<b>34</b>
<b>1. Prevenção Primária.....</b>	<b>34</b>
<b>2. Prevenção Secundária .....</b>	<b>34</b>
i. Pesquisa de sangue oculto nas fezes .....	35
ii. Testes imunológicos de detecção de sangue oculto nas fezes.....	35
iii. Detecção de ADN fecal.....	36
iv. Sigmoidoscopia/colonoscopia.....	36
<b>VII. Conclusão.....</b>	<b>39</b>
<b>Referências Bibliografia.....</b>	<b>41</b>

## Índice de Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CCR – Carcinoma Colo-retal

ROS – Espécies reativas de oxigênio; do anglo-saxónico Reactive Oxygen Species

IMC – Índice de massa corporal

EPIC - The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

NIH-AARP - National Institutes of Health – American Association of Retired Persons

VIH – Vírus de Imunodeficiência Humana

Erb B2 – Receptor de tirosina quinase 2

Erb B3 – Receptor de tirosina quinase 3

ALA – Ácido linolénico; do anglo-saxónico Alpha-linolenic acid

EPA - Ácido eicosapentaenóico; do anglo-saxónico Eicosapentaenoic acid

DHA - Ácido docosahexaenóico; do anglo-saxónico Docosahexaenoic acid

DPA - Ácido docosapentaenóico; do anglo-saxónico Docosapentaenoic acid

LA –Ácido linoleico; do anglo-saxónico Linoleic acid

AA - Ácido araquidónico; do anglo-saxónico Arachidonic acid

NK – do anglo-saxónico Natural Killers

IL-1 – Interleucina 1

FSH –Hormona foliculo estimulante; do anglo-saxónico Follicle-stimulating hormone

LH –Hormona luteinizante; do anglo-saxónico Luteinizing hormone

AINE – Anti-inflamatórios não-esteroides

AAS – ácido acetilsalicílico

5-ASA – 5-aminosalicílico

SOF – Sangue oculto nas fezes

D.C – District of Columbia

## Índice de Figuras

FIGURA 1 - LOCALIZAÇÃO ANATÓMICA DO INTESTINO GROSSO (APP MY HUMAN). .....	4
FIGURA 2 - LOCALIZAÇÃO ANATÓMICA DO INTESTINO GROSSO E DELGADO (APP MY HUMAN). .....	4
FIGURA 3 - INTESTINO GROSSO (APP MY HUMAN). .....	5
FIGURA 4 - CEGO E APÊNDICE (APP MY HUMAN). .....	5
FIGURA 5 - CÓLON ASCENDENTE (APP MY HUMAN) .....	6
FIGURA 6 - COLÓN TRANSVERSO (APP MY HUMAN) .....	6
FIGURA 7 - COLÓN DESCENDENTE (APP MY HUMAN).....	6
FIGURA 8 - COLÓN SIGMOIDE (APP MY HUMAN).....	6
FIGURA 9 - RETO E DUCTO ANAL (APP MY HUMAN).....	6
FIGURA 10 - SEQUÊNCIA DOS EVENTOS GENÉTICO-MOLECULARES DA EVOLUÇÃO DO CARCINOMA COLO-RETAL ( ADAPTADO DE FIELDMAN ET AL, 2002).....	8
FIGURA 11 - INCIDÊNCIA DE CANCRO EM ÁFRICA (FERLAY <i>ET AL</i> , 2012). .....	10
FIGURA 12 - INCIDÊNCIA DE CANCRO NA EUROPA (FERLAY <i>ET AL</i> , 2012). .....	11
FIGURA 13 - INCIDÊNCIA DE CANCRO NA ÁSIA (FERLAY <i>ET AL</i> , 2012).....	11
FIGURA 14 - INCIDÊNCIA DE CANCRO NO NORTE DA AMÉRICA (FERLAY <i>ET AL</i> , 2012).....	12
FIGURA 15 - INCIDÊNCIA DE CANCRO NA OCEÂNIA (FERLAY <i>ET AL</i> , 2012).....	12
FIGURA 16 - INCIDÊNCIA DE CANCRO EM PORTUGAL (FERLAY <i>ET AL</i> , 2012).....	15
FIGURA 17 - OS VÁRIOS FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS A DIFERENTES CANCROS (VISUALLY HOME PAGE). .....	17
FIGURA 18 - MECANISMO SUGERIDO DE POTENCIAIS RISCOS PARA A SAÚDE PELO ELEVADO CONSUMO DE CARNE VERMELHA E PROCESSADA (OOSTINDJER <i>ET AL</i> , 2014).....	19

## Índice de Tabelas

TABELA 1 - PERCENTAGENS RELATIVAS À PROPORÇÃO DE REGISTADO DE CANCROS NOS DIFERENTES CONTINENTES E A RESPECTIVA PARCELA DE INDIVÍDUOS (CURADO, ET AL., 2007).....	10
TABELA 2 - RESUMO DOS FATORES DE PROTEÇÃO PRIMÁRIOS E AVALIAÇÃO DO SEU EFEITO PREVENTIVO ( ADAPTADO TÁRRAGA LÓPEZ <i>ET AL</i> , 2014). .....	33

## I. Introdução

O termo cancro é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 patologias, incluindo tumores malignos de diferentes localizações. É, sem dúvida, uma importante causa de morte em todo o mundo, tendo havido no ano de 2002 10 milhões de novos casos e 7 milhões de mortes provocadas por esta patologia. No entanto, estima-se que no ano de 2020 estes números irão aumentar significativamente obtendo-se 16 milhões de novos casos registados e 10 milhões de mortes. Devido a este aumento poderá chegar-se aos 20 milhões de novos casos em 2030. É, sem dúvida, um dos principais problemas a nível mundial, afetando um em cada três homens e uma em cada quatro mulheres durante as suas vidas. Nos dias de hoje, esta patologia atinge 12,5% das mortes por cancro em todo o mundo, duplicando a taxa global de cancro nos últimos 30 anos (Marmot *et al*, 2007; Tárraga López *et al*, 2014).

O cancro é um grupo de doenças caracterizado pelo crescimento rápido e descontrolado, a nível celular devido a alterações genéticas a elas associadas. Como as células e os tecidos são sistemas complexos responsáveis por garantir o crescimento e a função celular normal, a divisão, a diferenciação e a morte celular são, normalmente, processos muito bem estruturados e regulados. Um indivíduo adulto é composto por cerca de  $10^{13}$  células, as quais são renovadas e substituídas constantemente. Todos os cancros iniciam quando uma pequena célula perde o controlo ao nível do seu crescimento e dos processos de replicação. No entanto, cerca de 5-10% dos cancros resulta de células herdadas com uma anomalia e a maioria envolve alterações ao longo do tempo no material genético (Marmot *et al*, 2007).

Antes do século XX, o carcinoma colo-retal (CCR) era uma patologia bastante incomum. No entanto, nos últimos 50 anos tem vindo a aumentar drasticamente. É considerado um dos maiores problemas de saúde ao nível dos países industrializados e desenvolvidos, o qual representa um alto risco dentro de uma mesma geração, sugerindo que fatores ambientais sejam uma forte influência na incidência deste cancro (Pericleous *et al*, 2013; Bishehsari *et al*, 2014).

O carcinoma colo-retal é o segundo cancro mais comum nas mulheres e o terceiro cancro mais comum nos homens. É umas das principais causas de morte e o responsável por mais de 9% entre toda a incidência de cancro em todo o mundo. Considera-se o terceiro cancro mais comum, sendo a quarta principal causa de morte a nível mundial. Esta patologia afeta tanto homens como mulheres, registando-se, em 2002, mais de 1 milhão de novos casos. Representa 9,4% entre todos os cancros nos homens e 10,1% nas mulheres (Hagggar e Boushey, 2009; Boyle e Langman, 2000).

O CCR é uma patologia que, na maioria das vezes, é detectada numa fase muito tardia, estando a sua mortalidade relacionada com o estadio da doença. Por esta razão, a sobrevivência é ainda escassa. O desenvolvimento da doença é muito complexo, podendo envolver tanto fatores ambientais como genéticos. A mais importante e atribuída nos diferentes países a nível mundial é a incidência de fatores ambientais, sendo a dieta o mais significativo (Dove-Edwin e Thomas, 2001).

Um estudo exaustivo sugere que um dos principais mecanismos carcinogénicos desta patologia está associado a fatores ambientais. Portanto, identificar tais factores é um objetivo importante para evitar os factores de risco e desenvolver estratégias profiláticas que podem levar à diminuição da incidência de CCR (Durko e Malecka-Panas, 2014).

As principais medidas utilizadas para reduzir a incidência do CCR, assim como a sua elevada mortalidade incluem prevenções primárias e secundárias. As prevenções primárias estão relacionadas com mudanças alimentares e aumento da atividade física, enquanto que as prevenções secundárias incluem os rastreios (Constance *et al*, 2013).

A nutrição é o suporte fundamental no estilo de vida de um indivíduo. Desta forma, compreender como é que a dieta influencia o metabolismo e como poderá melhorar a saúde de uma pessoa, é o objetivo principal desta ciência. Além disso, esta tem um papel fundamental na qualidade de vida em geral, assim como na prevenção de diversas doenças (Westergaard *et al.*, 2014).

A maioria dos alimentos é constituída por diversas substâncias bioativas que podem muitas vezes interagir sinergicamente em diferentes concentrações e podem atuar em diversos alvos biológicos com diferentes atividades e especificidades (Van Meer *et al*, 2013; Westergaard *et al.*, 2014).

Os desequilíbrios na dieta, a ingestão de álcool, o uso de tabaco, a obesidade, o consumo de carnes vermelhas e processadas, a gordura e as calorias, a privação do sono, entre outros, são vistos como os fatores de risco mais importantes na etiologia do CCR. Os fatores alimentares têm um papel fundamental, pois a elevada incidência de CCR ocorre em países onde para além de uma maior ingestão de carne vermelha e processada, existe também uma ingestão de fibras muito baixa, como é o caso do baixo consumo de frutas. Existem também fatores preventivos que estão relacionados com os decréscimos da incidência desta patologia, como a ingestão de frutas, vegetais e cereais, bem como a prática de exercício físico. Considera-se também que tais fatores alimentares têm propriedades quimiopreventivas, onde muitos dos mecanismos moleculares destes fatores promovem a ação carcinogénica desta patologia. Desta forma, uma mudança nos hábitos alimentares pode reduzir o risco individual da doença, assim como a redução da incidência de CCR (Constance *et al*, 2013; Van Meer *et al*, 2013; Durko e Malecka-Panas, 2014).

Durante os últimos anos, estimou-se que a nutrição explica mais de um terço das mortes por cancro a nível mundial e que os fatores alimentares são responsáveis por 70 a 90% desses casos. Portanto, uma otimização da dieta pode potencialmente ajudar na diminuição da incidência desta patologia. (Pericleous *et al*, 2013).

Relativamente às prevenções secundárias, os programas de rastreio de CCR, como já foi anteriormente dito, apenas são possíveis em países economicamente desenvolvidos. A atenção no futuro deve ser, por isso, dada às áreas geográficas onde existe maior envelhecimento populacional e estilos de vida preocupantes (Tárraga López *et al*, 2014).

Este trabalho tem como objetivo abordar os diversos aspetos do CCR, nomeadamente os pontos mais polémicos relacionados com os fatores ambientais que afetam esta patologia, assim como os principais fatores de prevenção. Desta forma, pretende-se avaliar a evidência e o papel dos diferentes componentes alimentares e do seu efeito na prevenção e desenvolvimento do carcinoma colo-retal.

Esta dissertação tem como metodologia uma revisão bibliográfica de artigos referentes ao tema proposto, utilizando como motores de busca o Pub-med e o Google académico. Tem por base uma restrição no ano de pesquisa, sendo que não poderia ser inferior ao ano de 2000. Esta restrição permite uma pesquisa muito mais atualizada.

## II. Carcinoma Colo-retal

### Caraterísticas anatómicas do intestino grosso

O intestino grosso vai desde o final do íleo até ao ânus (fig. 1 e 2), mede aproximadamente 150 cm e tem como finalidade formar as fezes através da absorção de líquidos e sais do conteúdo intestinal. É composto pelo cego, apêndice, cólon, reto e ducto anal (fig.3) (Drake et al, 2007).



Figura 1 - Localização anatômica do intestino grosso (App My Human).



Figura 2 - Localização anatômica do intestino grosso e delgado (App My Human).

Tem início na região inguinal direita onde está localizado o cego e o apêndice, sobe formando o cólon ascendente, que vai em direção ao hipocôndrio pelo flanco direito. Mesmo por baixo do fígado forma o ângulo direito do cólon (ângulo hepático) e atravessa o abdômen, formando o cólon transversal até ao hipocôndrio esquerdo. Neste ponto, por baixo do baço, forma o ângulo esquerdo do cólon (ângulo esplênico) e continua, formando o cólon descendente até à região inguinal esquerda. Penetra na parte superior da pélvis como cólon sigmoide, segue pela parede posterior da pélvis como reto e termina como ducto anal (fig. 3) (Drake et al, 2007).

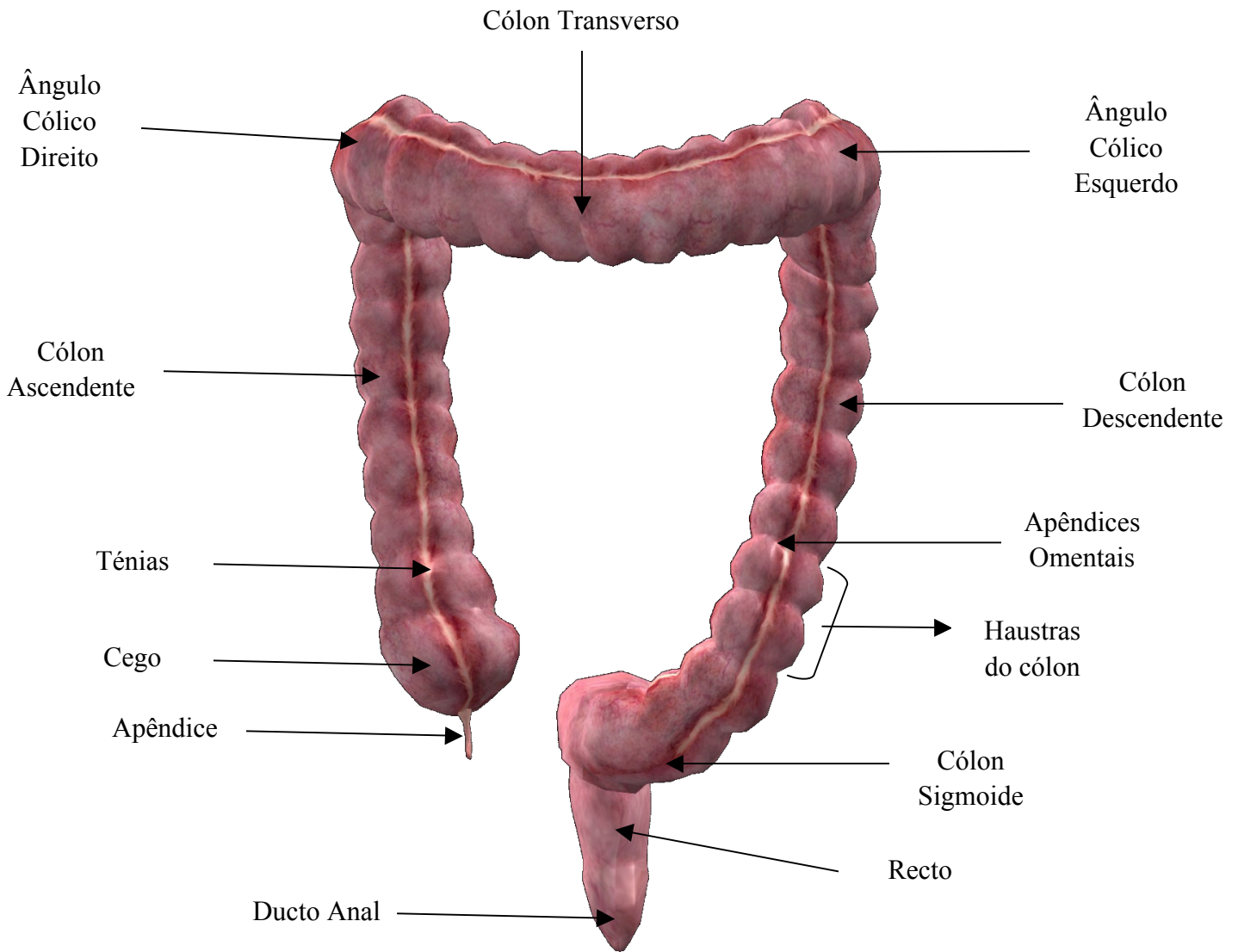


Figura 3 - Intestino grosso (App My Human).

### Cego e apêndice

O cego é a primeira porção do intestino grosso e localiza-se na fossa ilíaca direita (fig.4). É uma estrutura intraperitoneal devido à sua mobilidade.

O apêndice é um tubo oco e estreito unido ao cego (fig.4). É constituído por tecido linfoide na parede e está unido ao íleo terminal pelo mesoapêndice. É uma estrutura que contém vasos apendiculares.



Figura 4 - Cego e Apêndice (App My Human).

## Cólon

O cólon localiza-se logo pós o cego e pode designar-se por cólon ascendente (fig. 5), transverso (fig. 6), descendente (fig. 7) e sigmoide (fig. 8). Os segmentos ascendentes e descendentes são retroperitoneais e os segmentos transversos e sigmoide são intraperitoneais.

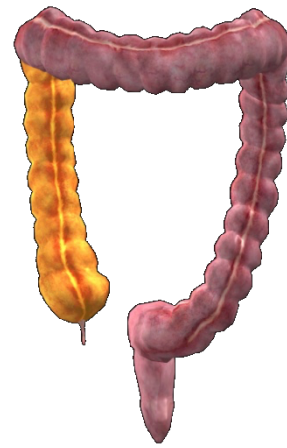


Figura 5 - Cólon ascendente (App My Human)

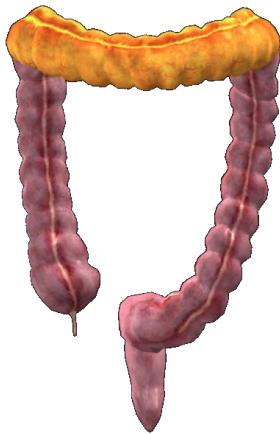


Figura 6 - Colón transverso (App My Human)

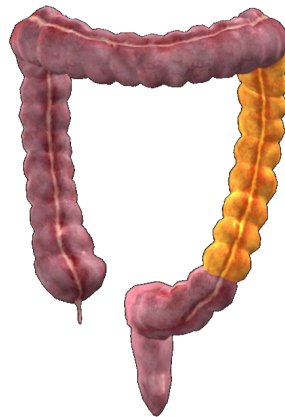


Figura 7 - Colón descendente (App My Human)

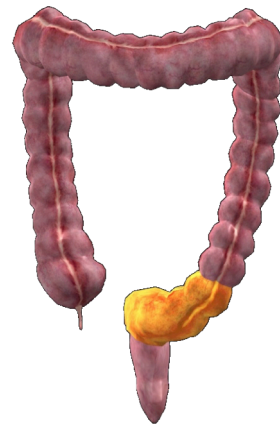


Figura 8 - Colón sigmoide (App My Human)

## Reto e ducto anal

Na continuação do cólon sigmoide encontra-se o reto (fig. 9). Normalmente, esta região retosigmoidea encontra-se ao nível da vértebra S3.

Já o ducto anal é a continuação do intestino grosso, mesmo debaixo do reto (Drake *et al*, 2007).

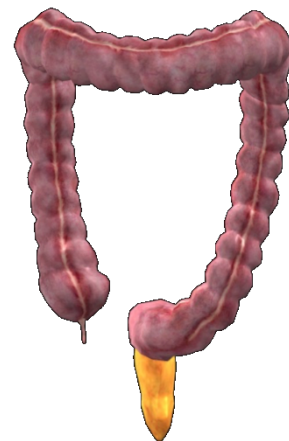


Figura 9 - Reto e ducto anal (App My Human)

## **Carcinogênese / Biologia do Carcinoma Colo-retal**

Tem sido sugerido que a carcinogênese tem início no interior do intestino, juntamente com outros fatores luminais (por exemplo, bílis e outros fatores tumorais), afetando as células epiteliais da mucosa intestinal. No entanto, a carcinogênese é um processo com múltiplos estádios. As células têm de estar geneticamente preparadas (quer através da disposição genética ou de eventos tóxicos), têm de ser induzidas para a proliferação e têm de passar através de uma série de estádios a caminho da imortalização e crescimento descontrolado (Fieldma *et al*, 2002).

### ***Anormal proliferação celular***

A anormal proliferação celular é a marca da neoplasia. Uma proliferação ativa celular é mais suscetível de iniciar a carcinogênese (carcinogênese primária) e alterações genéticas. No cólon normal, dá-se a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e as células dividem-se e proliferam apenas nas regiões inferiores e médias das criptas. Como as células migram para cima desde as regiões inferiores da cripta, o número de células que continua a proliferar decresce e, após reagirem com a região superior, tornam-se totalmente diferenciadas, não podendo dividir-se mais. Esta sequência de eventos é desordenada durante a evolução de lesões neoplásicas no cólon. Um aumento da atividade proliferativa e diferenças na distribuição de células marcadas dentro das criptas do cólon têm sido demonstrados para distinguir o risco de famílias afetadas por pólipos e cancro do cólon hereditário. Correlações entre a proliferação da mucosa retal e características patológicas e clínicas do cancro colo-retal também foram demonstradas. Por outro lado, populações com baixo risco no desenvolvimento de cancro do cólon, como a população vegetariana, têm uma baixa atividade proliferativa na mucosa do cólon (Fieldman *et al*, 2002).

No campo da genética molecular, foi demonstrado como alterações nos proto-oncogenes e genes supressores tumorais podem levar ao rompimento dos mecanismos que regulam o ciclo celular e a proliferação celular. Em alguns casos, a célula está predisposta a uma proliferação anormal em virtude de mutações gênicas (pólipos adenomatosos familiares), em outros casos, mutações somáticas que ocorrem em resultado de interações complexas com fatores ambientais (Fieldman et al, 2002).

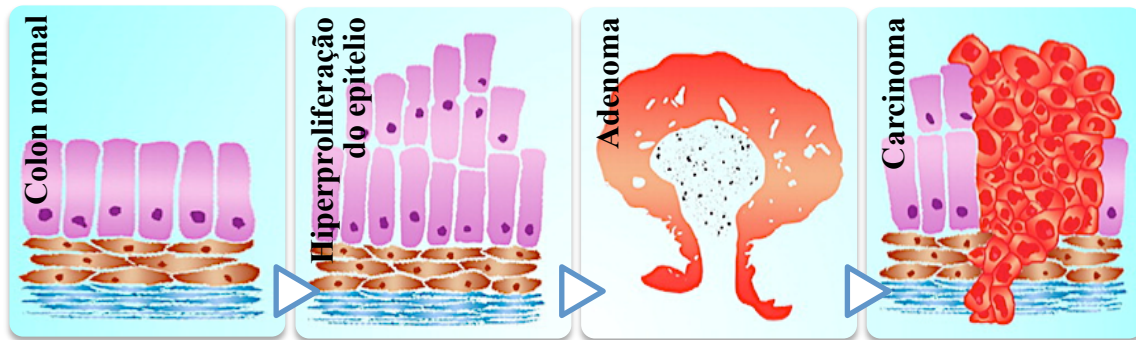


Figure 10 - Sequência dos eventos genético-moleculares da evolução do carcinoma colo-retal ( Adaptado de Fieldman et al, 2002)

### ***Biologia molecular***

Células tumorais no cólon, como em qualquer outro lugar, são caracterizadas por alterações fenotípicas hereditárias, resultado de alterações na expressão gênica, quer quantitativa quer qualitativa. Foi demonstrado que o carcinoma colo-retal está associado a uma acumulação de tais alterações. As alterações genéticas que podem levar ao desenvolvimento do carcinoma colo-retal podem ser categorizadas em três classes principais: alterações nos proto-oncogenes, perda da atividade dos genes supressores tumorais e anormalidades nos genes envolvidos na reparação do ADN (Fieldman *et al*, 2002).

Adenomas e carcinomas surgem no contexto da instabilidade genômica, pelo que as células epiteliais precisam adquirir um número de mutações para alcançar um estado neoplásico. Uma destabilização no genoma é um pré-requisito para a formação do tumor. Normalmente, envolve instabilidade cromossômica com subsequente perda de alelos, ampliações e translocações cromossômicas ou aumento de mutações intragênicas (Fieldman *et al*, 2002).

### III. Epidemiologia

Nos dias de hoje, o cancro é uma das principais causas de morte, tanto nos países com um estilo de vida ocidental como nos países com um estilo de vida oriental. Deste modo, considera-se um dos principais problemas de saúde pública e social (Boyle e Langman, 2000).

Considera-se que os países de baixa economia, ou seja, países onde o nível económico não proporciona condições e tratamento prévio, 70% das mortes irão ocorrer devido ao cancro. Os fatores que estão por detrás deste aumento devem-se ao envelhecimento da população, ao excesso de consumo de tabaco e ao aumento de indivíduos portadores de Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). A idade precoce com que se é diagnosticada esta patologia também pode contribuir para este aumento (Marmot *et al*, 2007).

Entre 1998 a 2002, os registos de cancro mundiais mostram números bastante elevados, incluindo os 11% da população estudada pela *World Health Organization (WHO)*. A cobertura geográfica apresentada por esta organização mundial incluiu dados de cinco dos catorze países Africanos, oito dos onze países da América do Sul e Centro, dois dos dois países da América do Norte, quinze dos dezoito países Asiáticos, vinte e nove dos trinta países Europeus e quatro dos seis países da Oceânia. A proporção de registos de cancro representado por continente é (5/16) para África, (11/29) para América do Sul e Centro, (54/58) para América do Norte, (44/77) para a Ásia, (100/120) para a Europa e (11/13) para a Oceânia. Pode verificar-se que nos diferentes continentes a percentagem de cancros registados é bastante distinta assim como a parcela de indivíduos, conforme a tabela 1 (Curado *et al*, 2007).

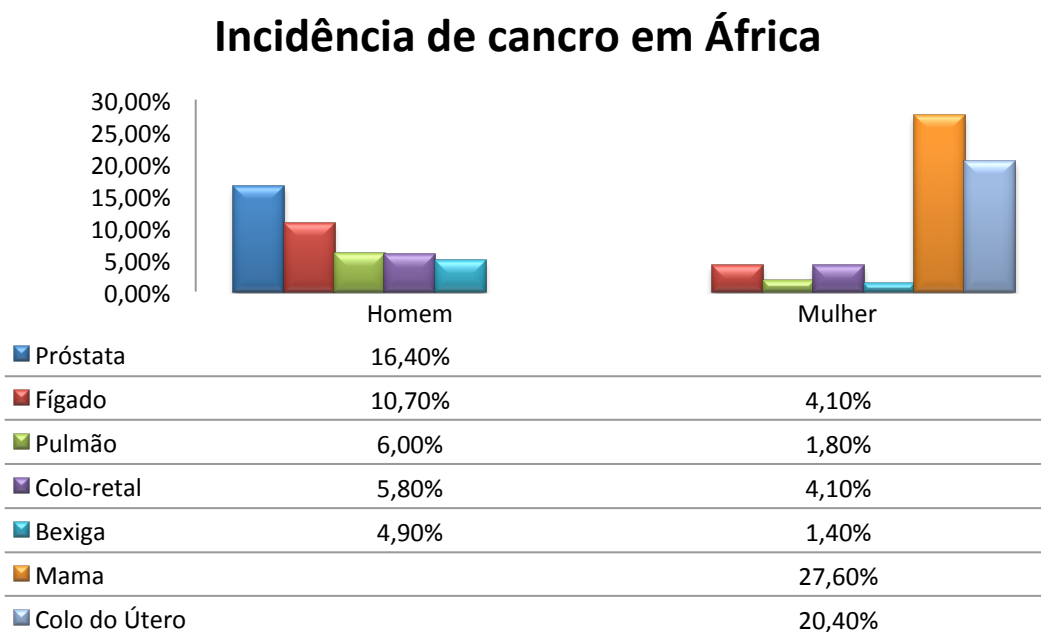
Relativamente à tabela apresentada, verifica-se que o continente Americano, nomeadamente a América do Norte, apresenta a maior percentagem da proporção de registados de cancro (93%), após 258,5 milhões de pessoas terem sido estudadas. Contrariamente, o continente que apresenta a menor percentagem de cancros registados é a África (31%), com apenas 8,8 milhões de pessoas estudadas.

**Tabela 1 - Percentagens relativas à proporção de registos de cancros nos diferentes continentes e a respetiva parcela de indivíduos (Curado, et al., 2007).**

	Percentagem da proporção de registos de cancro	Parcela de população estudada
África	31 %	8.8 milhões
América Central e América do Sul	38 %	23 milhões
América do Norte	93 %	258.5 milhões
Ásia	57 %	152.3 milhões
Europa	83 %	238.8 milhões
Oceânia	85 %	23 milhões

Os diferentes níveis geográficos e socioeconómicos revelam diferenças na incidência dos cancros mais comuns, entre eles os do pulmão, colo-retal e mama. Nos países onde existe baixo nível económico, os cancros com maior incidência são aqueles que têm origem a partir de agentes infecciosos, ao contrário dos países com alto rendimento económico, com cancros relacionados com os níveis hormonais (Curado *et al*, 2007).

Os gráficos abaixo apresentados indicam as diferentes tendências e variações a nível internacional, relacionando diferentes patologias cancerosas e a sua incidência nos diferentes continentes, distinguindo-se entre homem e mulher (Ferlay *et al*, 2012).



**Figura 11 - Incidência de Cancro em África (Ferlay *et al*, 2012).**

### Incidência de cancro na Europa

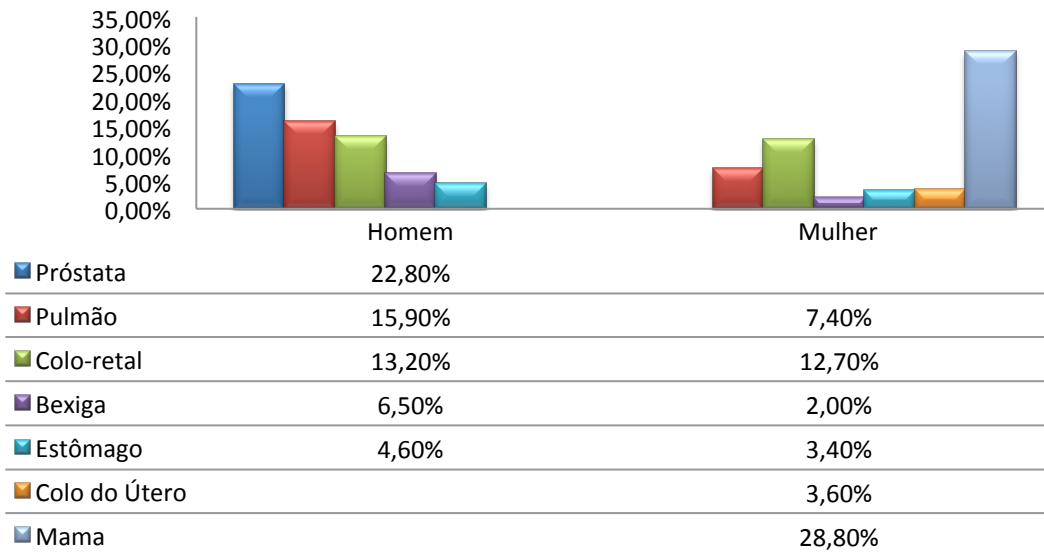


Figura 12 - Incidência de cancro na Europa (Ferlay *et al*, 2012).

### Incidência de cancro na Ásia

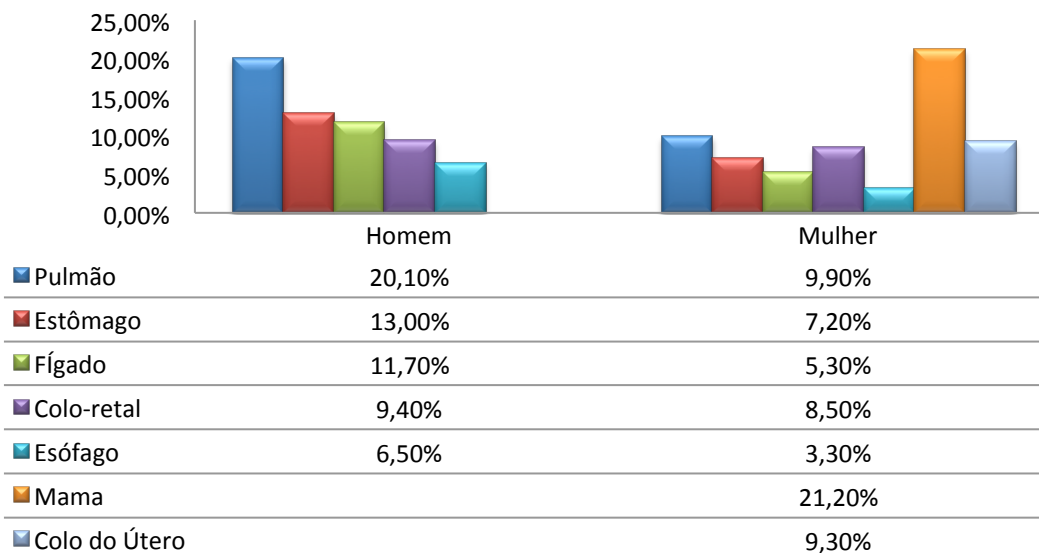


Figura 13 - Incidência de cancro na Ásia (Ferlay *et al*, 2012).

## Incidência de cancro no Norte da América

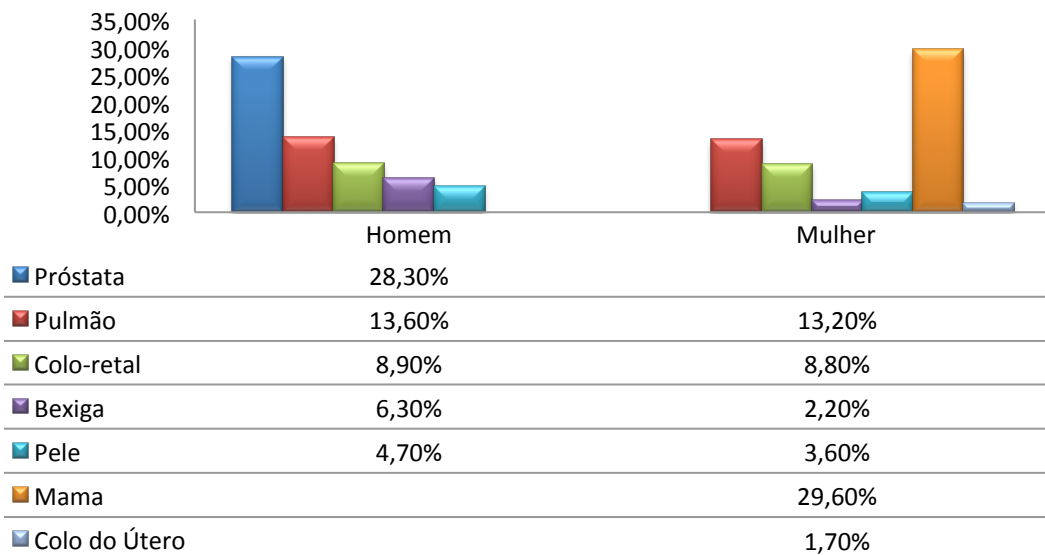


Figura 14 - Incidência de cancro no Norte da América (Ferlay *et al*, 2012).

## Incidência de cancro na Oceânia

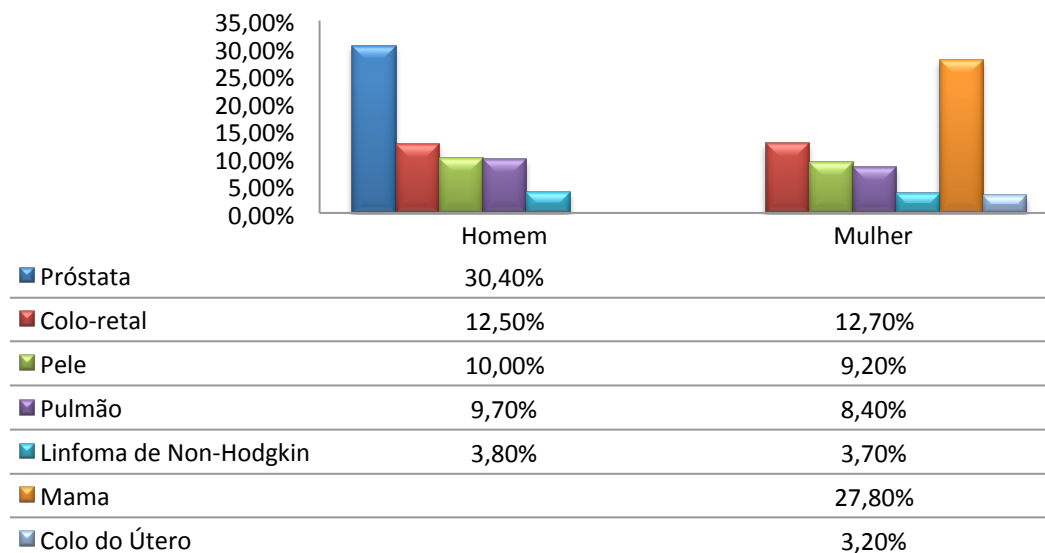


Figura 15 - Incidência de cancro na Oceânia (Ferlay *et al*, 2012).

Como já foi dito anteriormente, o carcinoma colo-retal é considerado a quarta causa de morte, sendo o responsável por mais de 9% de toda a incidência de cancro em todo o mundo. É o terceiro cancro mais comum e afeta tanto homens como mulheres, registando-se, em 2002, mais de 1 milhão de novos casos (Hagggar e Boushey, 2009). Segundo Boyle e Landman (2000) este cancro representa 9,4% entre todos os cancros nos homens e 10,1% nas mulheres.

Todos os anos, segundo dados da *The International Agency for Research on Cancer Data*, o CCR atinge cerca de 1 milhão de novos casos nos países industrializados. Por outro lado, nos países não industrializados o risco de CCR é de um para cada 100.000 habitantes (Cappellani *et al*, 2013).

Existe uma grande diferença na distribuição geográfica da incidência de CCR. Nos países desenvolvidos, a percentagem desta patologia é de 63% entre todos os casos de CCR e a incidência é de 40 por cada 100 mil pessoas. Relativamente a África e a alguns países da Ásia, a frequência é de apenas cinco por cada 100 mil habitantes. De facto, há uma variação de casos 10 vezes mais elevados nos países desenvolvidos relativamente aos países subdesenvolvidos (Hagggar e Boushey, 2009).

Austrália, Nova Zelândia, Canadá e Estados Unidos da América são países com uma alta incidência de CCR, sendo representados por 12,6% de toda a incidência de cancro nos homens e 14,1% nas mulheres, contrariamente à China, Índia, alguns países de África e alguns países sul-americanos onde a incidência de CCR é relativamente baixa - o cancro representa 7,7% nos homens e 7,9% nas mulheres entre toda a sua incidência (Boyle e Langman, 2000; Hagggar e Boushey, 2009).

Na Europa, o carcinoma colo-retal é frequentemente diagnosticado em indivíduos fumadores, atingindo 220.000 novos casos por ano. Representa a segunda causa de morte por cancro depois do carcinoma pulmonar e prostático nos homens e do carcinoma mamário nas mulheres. Em Itália, a incidência de CCR é de 35.000 a 40.000 novos casos anuais, prevalecendo, maioritariamente, nas regiões do norte comparativamente às regiões do sul (Cappellani *et al*, 2013).

Nos Estados Unidos da América, o carcinoma colo-retal é considerado o terceiro cancro mais comum, tendo sido diagnosticados, em 2005, 108.100 homens e 40.800 mulheres.

Estimou-se que em 2008 fossem diagnosticados 148.900 homens e 49.900 mulheres (Hagggar e Boushey, 2009).

Já no ano de 1990, o carcinoma colo-retal teve uma incidência mundial de 780.000 novos casos diagnosticados. No entanto, tem vindo a aumentar desde 1975 (Boyle e Langman, 2000).

De acordo com a *The World Health Organization GLOBOCAN Ddatabase*, em 2008, aproximadamente 1,23 milhões de novos casos de CCR foram diagnosticados e 608.000 pessoas morreram desta patologia (Curado *et al*, 2007).

A incidência de CCR tem sido mais elevada nos países industrializados comparativamente aos países subdesenvolvidos. No entanto, com a grande revolução económica nestes países, as taxas desta patologia já ultrapassaram os países com alto índice económico. Desta forma, países como Hong Kong, Singapura e Tailândia apresentaram um grande aumento na incidência de CCR, aproximando-se muito dos valores indicados nos países ocidentais. Nestes locais, a falta de recursos é muitas vezes acompanhada por um aumento da taxa de mortalidade. Tal incidência ocorre mais frequentemente em jovens, os quais não são sujeitos a rastreios. Por exemplo, o Irão apresenta uma percentagem de 20% dos casos registados em indivíduos com idade abaixo dos 40 anos, contrariamente aos países ocidentais em que a percentagem da mesma faixa etária é entre 2% a 8%. Com este aumento é possível que a doença possa atingir a faixa etária mais idosa, nos países subdesenvolvidos e, assim, aumentar drasticamente a incidência nas próximas décadas (Bishehsari *et al*, 2014).

Relativamente a alguns países da Europa e aos Estados Unidos da América, a incidência de CCR pode estabilizar ou até diminuir, isto porque os programas de rastreio têm melhorado a deteção precoce de pólipos pré-cancerosos nos indivíduos. No entanto, o CCR ainda continua a ter um grande impacto nas diferentes populações (Hagggar e Boushey, 2009).

Segundo a Globocan, em 2012, Portugal registou 7129 novos casos a nível de incidência de CCR e foram registados 3797 casos, no que diz respeito à mortalidade. O gráfico abaixo representa a incidência dos vários tipos de carcinomas, mostrando a percentagem da incidência do carcinoma Colo-retal comparativamente aos outros, tanto nos homens como nas mulheres (Ferlay *et al*, 2012).

## Incidência de cancro em Portugal

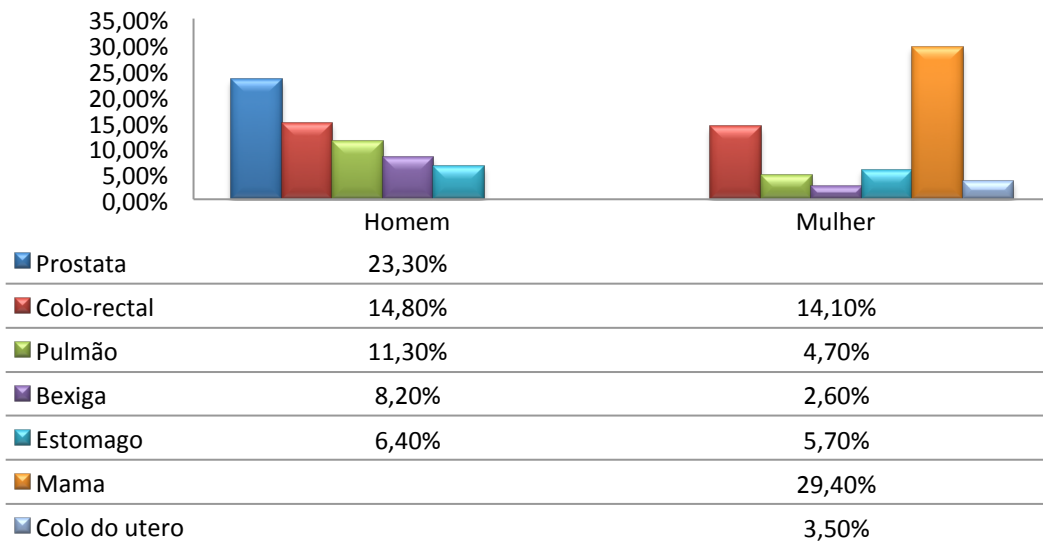


Figura 16 - Incidência de cancro em Portugal (Ferlay *et al*, 2012).

A sobrevivência à patologia depende muito do estadio da doença e do momento em que esta é diagnosticada. Normalmente, a taxa aumenta quanto mais cedo é diagnosticada e, desde 1960, tem vindo a aumentar significativamente. Isto ocorre em países onde a esperança média de vida é alta e onde existe um bom acesso ao programa de saúde (Haggard e Boushey, 2009).

#### **IV. Fatores de Risco Ambientais**

Os parâmetros dietéticos são considerados a principal preocupação envolvida no risco de incidência do carcinoma colo-retal. A incidência deste carcinoma varia muito de país para país, isto porque os hábitos alimentares adotados são igualmente diferentes. A obesidade, a inatividade física e o consumo de uma dieta ocidental rica em gorduras estão associados ao aumento de risco de cancro colo-retal (Lund e Vatter, 2001).

No entanto, estes estudos são maioritariamente dependentes das metodologias adotadas. Os diferentes métodos usados para obter e analisar tais informações dietéticas e os distintos estilos de vida utilizados em diferentes países podem contribuir para uma variabilidade dos resultados obtidos. Por esta razão, pode dizer-se que estes estudos epidemiológicos e experimentais não podem correlacionar um determinado parâmetro dietético com algum tipo de patologias. É importante salientar que existem evidências que podem contradizer estas ideias, nomeadamente a ocorrência de CCR ter aumentado significativamente em pessoas que migraram do Japão e adotaram um estilo de vida e uma dieta ocidental. Isto sugere que os fatores de risco ambientais têm um papel fundamental no desenvolvimento do carcinoma (Eunjung *et al*, 2013).



## 1. Fatores Nutricionais

Muitos fatores podem influenciar o aparecimento do carcinoma colo-retal. Contudo, não é possível determinar quais os alimentos responsáveis pela patologia. No entanto, consegue-se fazer uma lista daqueles que, de acordo com estudos, influenciam o CCR. São eles (Tárraga López *et al*, 2014):

- elevado consumo de gordura nos alimentos;
- alta ingestão de calorias;
- elevada ingestão de carne crua;
- baixo consumo de fibra;
- conteúdo baixo de vitamina C;
- baixo conteúdo em cálcio;
- baixo conteúdo em selénio;
- elevada ingestão de álcool e tabaco;
- alto teor de sal, entre outros;

Estudos recentes concluíram que a associação entre o consumo de carnes vermelhas e o carcinoma colo-retal, quando equiparados, é geralmente inconclusiva, o que parece ressaltar a falta de uma dose-resposta entre o consumo de carnes vermelhas e aparecimento deste carcinoma. A evidência epidemiológica que existe atualmente pode ainda não ser suficiente para apoiar esta associação, mas existe a possibilidade de outros fatores dietéticos contribuírem para o aparecimento desta patologia (por exemplo, a ingestão de gordura) ou através de fatores comportamentais, como a ingestão de álcool e o consumo de tabaco (Eunjung *et al*, 2013).

### i. Carne Vermelha e Processada

O consumo de carnes vermelhas e processadas tem sido analisado como fator de risco para o cancro colo-retal em inúmeros estudos. A ingestão a longo prazo aumenta o risco de CCR entre 20 a 30%, bem como a percentagem da mortalidade por cancro colo-retal (Hausen, 2011).

Um estudo publicado em 2007 pelo *World Cancer Research Fund* (London, United Kingdom) e pelo *American Intitute for Cancer Research* (Washington, D.C) conclui que existe uma evidência convincente de que uma ingestão de grandes quantidades de carne

vermelha e processada está associada ao aumento do risco do carcinoma colo-retal. Associações positivas entre o consumo de carne vermelha e o risco de adenomas colo-retais, que são precursores do carcinoma colo-retal, foram observadas, mas não em todos os estudos. Possíveis mecanismos através dos quais a carne vermelha e processada pode estar envolvida na carcinogênese incluem aminas heterocíclicas e compostos relacionados que se formam durante o processo de cozedura, assim como compostos N-nitrosos que são formados endogenamente a partir do nitrato e nitrito, que são geralmente adicionados como conservantes nas carnes processadas. Além disso, tem sido proposto que o ferro heme, que catalisa a formação de compostos N-nitrosos e a oxidação de lípidos, tem também um papel importante na carcinogênese colo-retal (Nimptsch *et al*, 2013; Tárraga López *et al*, 2014).

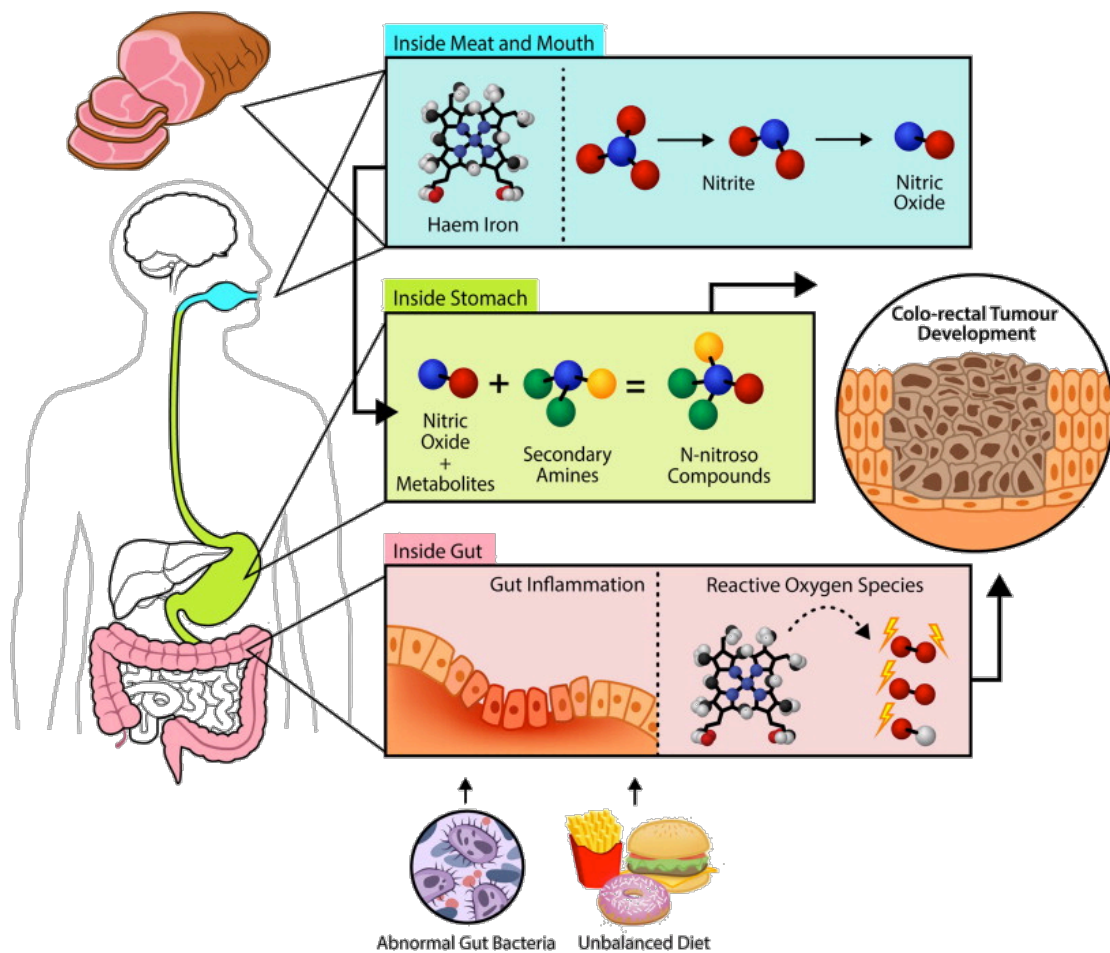


Figura 18 - Mecanismo sugerido de potenciais riscos para a saúde pelo elevado consumo de carne vermelha e processada (Oostindjer *et al*, 2014).

## ii. Gordura, Gordura saturada e Colesterol

Uma dieta rica em gordura tem sido frequentemente associado, em grandes comparações ecológicas entre e dentro de países, ao aumento da incidência de cancro no intestino grosso. No entanto, estudos epidemiológicos sugerem que a relação entre o consumo de gordura e o risco de CCR tem sido variável. Dietas que contêm grande quantidade de gordura animal contêm também grande quantidade de colesterol, sugerindo então que a ingestão de colesterol pode ser um fator de risco para o CCR. Uma recente análise combinada de estudos de caso–controlo mostrou um risco significativamente elevado para cancros colo-retais associados à elevada ingestão de colesterol. Estudos prospetivos anteriores reportaram associações não significativas entre o colesterol e o CCR. (Jarvinen *et al*, 2001; Tárraga López *et al*, 2014).

## 2. Fatores de Estilo de vida

### i. Álcool

Baseado nas estimativas da *World Health Organization*, existem cerca de 2 milhões de pessoas em todo o mundo que bebem álcool regularmente, com uma quantidade de 6,2 litros de etanol por pessoa, por ano. O consumo de álcool é conhecido como um dos fatores de risco mais importantes no cancro humano e, potencialmente, um dos fatores mais facilmente evitados. Foi estimado que em 2002, 5,1% e 1,3%, de todas as mortes por cancro, foram atribuídas ao consumo de álcool pelos homens e mulheres, respetivamente. A ingestão de álcool está relacionada com o cancro da cavidade oral, faringe, laringe, esófago, fígado, cancro da mama e colo-retal. Segundo Cho *et al*, 2004, um estudo feito pela América do Norte e pela Europa mostrou um aumento do risco colo-retal relacionado com a elevada ingestão de álcool regularmente, comparando com aqueles que se abstêm. A relação dose-risco da ingestão de álcool com o risco de cancro colo-retal ainda não foi investigada ao pormenor, havendo ainda uma incerteza de como o álcool atua ao longo das regiões anatómicas do cólon e reto. Relativamente à dose-resposta, esta é menos aparente em mulheres, provavelmente devido ao facto de elas consumirem menos álcool do que os homens (Fedirko *et al*, 2011; Tárraga López *et al*, 2014).

## ii. Tabaco

Foi bem estabelecido que o fumo do tabaco é um fator de risco para o trato respiratório. No entanto, o efeito do fumo no cancro colo-retal tem sido menos clara. Em 2004, a *International Agency for Research on Cancer* concluiu que existe uma evidência insuficiente na relação entre o fumo e o cancro colo-retal e o relatório dos *United States Surgeon General* concluiu que a associação era apenas sugestiva. Alguns estudos desde então mostraram riscos elevados relacionados com o fumo de tabaco, mas a maioria não atingiu significância estatística. Segundo Gandini *et al*, 2008, a análise de um caso-controlo e um estudo coorte reportaram um aumento significativo de 7% no risco de cancro colo-retal para fumadores recorrentes. Baseado em dados de 2009 disponíveis, a *International Agency for Research on Cancer* determinou o cancro colo-retal como uma malignidade relacionada com o tabagismo. Não obstante, a magnitude da associação entre o fumo e o cancro colo-retal nestes estudos observacionais são ainda pequenos, podendo levar a preocupações ou simplesmente a confusões ou preconceitos (Cross *et al*, 2014).

O fumo do tabaco causa muitas mudanças fisiológicas, existindo inúmeros intermediários metabólicos do tabaco. Os relatos epidemiológicos são compostos maioritariamente por estudos que examinaram o fumo de tabaco por auto-relato. Este é, no entanto, sujeito a erros de classificação e também não é capaz de relacionar os processos metabólicos que afetam o organismo interiormente. Embora os auto-relatos sejam eficazes na deteção de fortes associações entre o tabagismo e vários tipos de cancro, os erros de classificação podem ter um efeito importante em cancros com associações mais fracas. Além disso, usando doseamentos dos metabolitos do tabaco, em vez de dados auto-relatados, permite a incorporação da exposição e da variabilidade individual no metabolismo carcinogénico (Cross *et al*, 2014; Tárraga López *et al*, 2014).

O consumo de antioxidantes carotenoides dietéticos pode modular o efeito do tabagismo na incidência e risco de cancro colo-retal ou nos adenoma colo-retais recorrentes, mas estes resultados são inconsistentes. Níveis elevados de espécies reativas de oxigénio (ROS) são observadas no CCR e nos adenomas, em comparação com o tecido normal adjacente. Quando a quantidade de ROS excede a capacidade do sistema de defesa antioxidante nas células, o stress oxidativo pode causar lesões oxidativas no ADN promovendo a carcinogénese. Os níveis das lesões no ADN e da atividade das enzimas

antioxidantes são sistematicamente maiores em pacientes com CCR ou adenomas, em comparação com indivíduos saudáveis. Assim, o stress oxidativo desempenha um papel importante na patogénese da CCR. Concluindo, o fumo de tabaco, sendo uma fonte rica em ROS, provoca CCR e adenomas. Fumar está associado à baixa concentração circulante de antioxidantes no sangue, não só porque existe uma menor ingestão e uma baixa suplementação de antioxidantes entre os fumadores mas também por causa do stress oxidativo induzido pelo fumo. Isto resulta num aumento da degradação ou transformação de micronutrientes antioxidantes em componentes biologicamente inativos ou até mesmo em pró-oxidantes (Hansen *et al*, 2013).

### **iii. Obesidade**

A alta prevalência da obesidade tem sido indicada como uma hipótese de fator responsável para a alta incidência de cancro colo-retal nos países desenvolvidos. A obesidade está associada a inúmeras anormalidades metabólicas, tais como a elevada pressão arterial, anormalidades no metabolismo dos açúcares e dislipidemia, a qual tende a aglomerar e a aumentar o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, e diabetes mellitus tipo 2. A acumulação que se tem verificado durante as ultimas décadas sugere que estas disfunções metabólicas também representam um papel para o risco de cancro colo-retal. Dada a elevada prevalência de obesidade e cancro colo-retal, uma melhor compreensão da fisiopatologia pode ter implicações preventivas importantes, já que pode fornecer uma caracterização mais exata e precisa de indivíduos em risco e, desta forma, apontar para objetivos de prevenção.

De acordo com a *The World Health Organization*, a obesidade é uma condição de uma anormal ou excessiva acumulação de gordura no tecido adiposo, na medida em que pode ser prejudicial para a saúde. O critério globalmente aceite para a definição de excesso de peso e obesidade em adultos é baseado no índice de massa corporal (IMC). Embora o IMC esteja correlacionado com a massa gorda e associado à morbidade e mortalidade, possui limitações. As meta-análise e os estudos de coorte têm demonstrado uma associação entre o teor de gordura corporal e o risco de CCR. Os resultados obtidos mostraram que a obesidade, ao comparar as pessoas com um IMC de 30 com aquelas que tem um IMC de 20-25, apresenta uma associação direta e independente com o risco

de CCR. Outros estudos demonstraram que a associação entre o IMC e o CCR é maior em homens. A distribuição do índice cintura-anca e o perímetro abdominal estão associado à obesidade e ambos estão relacionados com o risco de CCR em ambos os sexos. A hipótese que tem sido suportada pelos investigadores da *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) é a de que a obesidade abdominal é um fator de risco igualmente forte no CCR, tanto nos homens como nas mulheres, enquanto que o peso corporal e o IMC estão associados ao CCR nos homens mas não nas mulheres. A consistência dos resultados obtidos na dieta, na obesidade, na obesidade central, na inatividade física e no risco de CCR corrobora a hipótese de que altas concentrações de insulina circulante são um fator de risco. Um risco excessivo de CCR é associado a altas concentrações de péptido C, insulina circulante e açúcar no sangue (Tárraga López *et al*, 2014).

Resumindo, tendo por base os resultados de uma investigação realizada em 2011, o *The World Cancer Research Fund* definiu a existência de uma evidência na adiposidade corporal e abdominal como causas para o cancro colo-retal (Krasimira e Nimptsch, 2012).

## **V. Fatores de Proteção Ambientais**

### **1. Fatores Nutricionais**

A associação entre fatores alimentares e a incidência de cancro colo-retal tem sido extensivamente relatada, mas os seus papéis para a sobrevivência do cancro são largamente desconhecidas. Orientações dietéticas atuais para sobreviventes de cancro colo-retal são baseadas, principalmente, em estudos de incidência. Para o conhecimento dos fatores modificáveis, incluindo a dieta, em doentes com CCR são necessários mais de 3,5 milhões de sobreviventes em todo o mundo para se conseguir chegar a uma conclusão plausível (Baiyu *et al*, 2014).

Dentro dos factores nutricionais, o alto conteúdo em fibra nos diversos alimentos foi considerado tradicionalmente como sendo protetor frente ao CCR, devido aos diferentes estudos epidemiológicos e ensaios clínicos. No entanto, devido a problemas metodológicos, não está demonstrado o seu efeito protetor. Os legumes, em geral, e as frutas também demonstraram ter um efeito protetor contra esta patologia, destacando-se os vegetais crucíferos. Outro fator importante é o peixe, assim como os ácidos gordos mono e polinsaturados, em especial o ómega-3. Entre os micronutrientes, o cálcio e a vitamina D demonstraram igualmente um efeito protetor (Casimiro, 2002).

#### **i. Fibras e Cereais**

No ano de 1971, Burkitt, 1971, propôs uma hipótese no qual estava definido que as fibras alimentares reduzem o risco de cancro colo-retal, baseando-se na observação das baixas taxas de cancro entre os africanos, que têm uma dieta com alto teor de fibra. Os mecanismos anti-carcinogénicos de uma dieta rica em fibras, que ocorrem dentro do intestino incluem: a formação de ácidos gordos de cadeia curta a partir da fermentação por bactérias do cólon; a redução da produção de ácidos biliares secundários; a redução do tempo do trânsito intestinal, o aumento do volume fecal; e, a redução da resistência à insulina. Associações inversas entre uma dieta em fibras e o risco de CCR foram também relatadas em estudos ecológicos e de caso-controlo. Estudos epidemiológicos investigaram a associação entre a ingestão de fibra e o risco de CRC e os resultados não têm sido consistentes e a possibilidade de confusão residual por ingestão de folato

continua a ser uma questão controversa. Os estudos de caso-controle têm mostrado, geralmente, uma associação de proteção, enquanto que os resultados de estudos de coorte têm sido mistos. Além disso, não é claro se apenas tipos ou fontes de fibra específicas estão associados ao risco. No *Pooling Project* e nas análises dos *National Institutes of Health (NIH) – American Association of Retired Persons (AARP)*, estas associações inversas, estatisticamente significantes, ajustadas por idade, desapareceram após o ajuste multivariável (Murphy *et al*, 2012; Aune *et al*, 2011; Tárraga López *et al*, 2014).

Diferentes ajustes para os fatores de risco de CCR, que podem confundir a relação com o consumo de fibra (como por exemplo o folato), têm sido propostos como explicação para os resultados variáveis observados em estudos, isto porque uma ingestão rica em fibras é usualmente correlacionada com outros fatores nutricionais e de estilo de vida, que são também associados ao CCR. Além disso, examinando a relação entre a fibra e o risco de cancro colo-retal, estudos epidemiológicos mostram muitas outras limitações importantes. Primeiro, “fibra” é um termo que compreende uma ampla variedade de material vegetal, incluindo amido não-polissacarídeo, amido resistente, inulina, lignina, ceras, quitinas, pectinas, os beta-glucanos e oligossacarídeos, dos quais nem todos são possíveis de ser medidos e cada um tem efeitos diferentes no risco de doenças. Segundo, pessoas que têm dietas ricas em fibra tendem também a ter outros comportamentos saudáveis, tais como o consumo de quantidades relativamente baixas de gordura saturada, carne vermelha e processada e álcool (Huxley *et al*, 2013; Murphy *et al*, 2012). Portanto, em estudos epidemiológicos é muitas vezes difícil, se não impossível, separar completamente o efeito de dietas que são ricas em fibras de outras dietas e estilos de vida saudáveis.

## **ii. Fruta e Vegetais**

O interesse na possibilidade de que a fruta e os vegetais podiam ajudar na redução do risco de vários tipos de cancro remonta a 1975, quando os resultados de um pequeno estudo prospetivo sugeriram que, mesmo depois de calculado o efeito do tabaco, pessoas com baixo consumo de vitamina A através da alimentação, como cenouras e leite, estavam em risco aumentado de cancro do pulmão (Bjelke, 1975). Ao mesmo

tempo, investigações sobre diferenças nas taxas de cancro e dietas entre países sugeriram que vários fatores alimentares, incluindo recurso a alimentos de origem vegetal, poderiam ter efeitos importantes no risco de cancro. Pesquisas epidemiológicas sobre o efeito de frutas e vegetais, e cancro concluíram que para a maioria dos cancros, pessoas com baixo consumo de fruta e vegetais tem duas vezes o risco de aquelas que têm um alto consumo. Além disso, considerações do potencial efeito biológico de vários constituintes das frutas e vegetais sugerem mecanismos plausíveis para efeitos protetores, como a redução dos danos oxidativos sobre o ADN ou o aumento da atividade das enzimas capazes de eliminar substâncias carcinogénicas. Fruta e vegetais são ricos em fibra e, embora existam outras fontes importantes, como cereais não refinados, é esperado que, se uma dieta rica em fibras reduz o risco de CCR, a redução do risco seria também observada em associação com um consumo de fruta e vegetais (Key, 2011).

Vegetais crucíferos contêm uma variedade de componentes bioactivos como folato, vitamina C, tocoferóis e carotenoides. Contudo, o componente anticancerígeno frequentemente atribuído aos vegetais crucíferos são os glicosinolatos, os precursores de isotiociantos como os indol-3-carbinol, que contribuem para a redução do risco de CCR (Wu *et al*, 2013).

### **iii. Cálcio e Vitamina D**

Grandes consumos de cálcio, vitamina D e produtos lácteos são geralmente associados a um menor risco de incidência de cancro colo-retal em estudos observacionais. A vitamina D é a vitamina lipossolúvel sintetizada endogenamente a partir da exposição solar, sendo mais de 90% absorvida através da pele. O restante provém da dieta com pró-vitamina colecalciferol (D3), a qual é encontrada naturalmente em peixes de água salgada, gema do ovo e fígado, e com pró-vitamina ergocalciferol (D2), encontrada, por exemplo, em cogumelos. Ou seja, uma fortificação de alimentos pode fornecer uma fonte extra de vitamina D. A forma ativa da vitamina é o calcitriol e esta tem sido utilizada em estudos experimentais para mostrar a sua atividade na inibição da proliferação de células. No entanto, a sua utilização é limitada devido ao potencial desenvolvimento hipercalcémico tóxico, sendo desta forma usados análogos do

calcitriol nos estudos experimentais. A vitamina D e o cálcio são pensados por exercerem os seus efeitos protetores, diminuindo a proliferação celular, por inibirem a angiogênese, por estimularem a apoptose e por promoverem a diferenciação celular. Populações que consomem grandes quantidades de peixe fresco, marisco, cálcio e vitamina D têm baixa incidência de CRC (Pericleous, 2013; Baiyu *et al*, 2014; Tárraga López *et al*, 2014).

#### **iv. Probióticos**

De acordo com a definição oficial da Organização das Nações Unidas da Alimentação e Agricultura (ONUAA) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), os probióticos são “organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, trazem benefícios para a saúde do hospedeiro”. Os mecanismos pelos quais os probióticos podem inibir o cancro colo-retal ainda não são totalmente compreendidos. No entanto, há evidências de uma redução da resposta inflamatória através da alteração das atividades metabólicas das bactérias intestinais, de uma redução no número de bactérias envolvidas nas vias pré-cancerígenas e mutagénicas, e da produção de substâncias anti-tumorais e mutações génicas. Num estudo experimental comprovou-se que o probiótico *Bacillus polyfermenticus*, através da redução dos receptores da tirosina quinase (ErbB2 e ErbB3) conhecidos por terem um papel essencial no desenvolvimento do tumor, suprimiu o crescimento das células do cancro tanto *in vivo* como *in vitro*. Outro estudo revelou que os probióticos estão associados a efeitos anticancerígenos devido à redução de agentes tóxicos no intestino. Os resultados mostraram que a ingestão dos probióticos levaram a mudanças positivas na flora intestinal que reduziu a proliferação do adenoma colo-rectal. Embora muitos estudos investiguem o papel dos probióticos na saúde dos indivíduos, ainda não há evidências clínicas comprovadas sobre o papel protetor dos probióticos no CCR. São necessários mais pesquisas para determinar a real utilidade destes “organismos vivos” (Nolfo *et al*, 2013).

## v. Leite e Derivados

Estudos epidemiológicos sugerem que os produtos lácteos são importantes fatores de proteção contra o CCR, contendo na sua composição muitos componentes ativos, incluindo o cálcio, a vitamina D, o ácido linoleico e os esfingolípidos. No entanto, estudos de caso controlo não mostraram que o leite e produtos lácteos protegem contra o risco de CRC, mas estudos de coorte concluíram que o efeito protetor apenas se obtém quando o consumo excede os 250g/dia (Ralston *et al*, 2013; Tárraga López *et al*, 2014).

Os produtos lácteos aparecem em diferentes formas: leite fermentado, leite não-fermentado e queijos. O leite não-fermentado é um alimento muito consumido por diferentes populações em níveis que variam entre os 180kg/pessoa/ano na Finlândia e 50g/pessoa/ano na China e no Japão. Este alimento é considerado uma boa fonte de gorduras, proteínas, aminoácidos e muitos micronutrientes. Contém também imunoglobulinas, hormonas, fatores de crescimento, citocinas e enzimas que podem afetar o crescimento cancerígeno. O queijo é um alimento envelhecido, formado quando a caseína no leite é coagulada e o soro de leite líquido é removido. A proteína do soro de leite, que se perdeu no processo de fabrico do queijo, é conhecida por ter benefícios preventivos, particularmente devido ao alto conteúdo de enxofre nos aminoácidos, que são precursores de antioxidantes celulares, como a glutatona. Em adição, ao remover a proteína quando o queijo é processado, também se remove aproximadamente 94% da lactose. O iogurte, o produto mais comum de leite fermentado, é tradicionalmente formado pela fermentação de leite fluído com bactérias do género *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Bifidobacterium*. Tanto o leite fermentado como o leite não-fermentado são uma fonte rica em cálcio de proteínas de alta qualidade. Além disso, as bactérias presentes no leite fermentado fornecem a enzima beta-galactosidase, que tem como função hidrolisar a lactose. Desta forma, a remoção da lactose permite que o leite fermentado seja melhor tolerado por pessoas que sejam intolerantes à lactose. A presença de bactérias vivas em alguns leites fermentados pode também aumentar a absorção de alguns micronutrientes que melhoram a função imunitária, protegendo contra bactérias entéricas patogénicas, as quais aumentam o risco cancerígeno. Devido a estas diferenças entre leite fermentado, não-fermentado e queijo, é possível que estes alimentos lácteos não confiram uma proteção equivalente contra o CCR (Ralston *et al*, 2013; Tárraga López *et al*, 2014).

**vi. Peixe, ómega-3 e ómega-6**

A evidência experimental sugere a hipótese de que os ácidos gordos polinsaturados ómega-3, como o ácido linolénico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido docosapentaenóico (DPA), protegem com o CCR, enquanto que o ómega-6, como o ácido linoleico (LA) e o ácido araquidónico (AA), promovem o desenvolvimento do CCR. Os mecanismos propostos incluem a modulação da inflamação, influência sobre o stress oxidativo celular, sinalização celular, alteração da dinâmica da membrana e função dos recetores de superfície sensíveis à insulina. No entanto, os dados epidemiológicos são inconclusivos. Em alguns estudos prospetivos, a ingestão de peixe, uma fonte importante de ómega-3, foi inversamente associada ao risco de CCR, enquanto que noutros estudos a associação foi geralmente nula ou mesmo positiva para a ingestão de peixe defumado e salgado. Recentemente, numa análise de sete estudos prospetivos foi mostrada uma evidência insuficiente do efeito protetor da ingestão de ómega-3 relativamente ao risco de CCR, embora tenha sido observado um efeito benéfico para os homens (Song *et al*, 2014).

**vii. Antioxidantes**

Os resultados de uma revisão, recentemente atualizada, que incluiu 20 ensaios clínicos randomizados, mostraram que a administração de antioxidantes, em comparação com placebos, não modifica a incidência de CCR. Resultados semelhantes foram obtidos para diferentes antioxidantes administrados separadamente ou combinados, durante um período de acompanhamento de dois a doze anos. Entre os diferentes antioxidantes avaliados estão os betacarotenos, a vitamina E, o selénio, o betacaroteno com vitamina A, o betacaroteno com vitamina E, o betacaroteno com vitamina C, a vitamina E e por fim, o betacaroteno com vitamina C, vitamina E e selénio. Durante um acompanhamento, de seis a vinte anos, também se confirmou que os carotenos não modificam o risco de CCR, assim como outros antioxidantes que parecem não ter efeito benéfico na prevenção de adenomas colo-retais (Tárraga López *et al*, 2014).

## 2. Fatores de Estilo de Vida

### i. Café e chá

O café é uma mistura complexa de centenas de produtos químicos, incluindo antioxidantes, mutagênicos e compostos antimutagênicos. Além destas características, tem demonstrado afetar tanto a fisiologia intestinal como a sua motilidade, reduzindo a resposta motora e o trânsito intestinal fecal, tornando-se assim um potencial carcinogénico. Ao longo dos últimos tempos, a relação entre o CCR e o café tem sido extensivamente explorada. No entanto, os resultados clínicos têm sido inconsistentes. Vários estudos de caso-controlo mostraram que o consumo substancial de café está associado a um menor risco de CCR. Em contrapartida, outros estudos não conseguiram confirmar esta associação. Devido a estas inconsistências serão necessários mais estudos para estabelecer uma relação dose-risco entre o café e o cancro colo-retal (Pericleous, 2013).

Café e chá são amplamente consumidos no mundo e o seu papel potencial na causa da doença crónica tem atraído uma atenção considerável. Embora o chá seja a bebida mais popular, depois da água, em certas áreas do mundo, quantidades relativamente baixas são consumidas nos Estados Unidos da América em comparação com o café. Os compostos bioativos presentes no chá, em particular os polifenóis do chá verde, têm mostrado alguns resultados promissores em testes de prevenção de cancros, mas em estudos epidemiológicos não se obtiveram resultados favoráveis. O café contém numerosos compostos bioativos que podem modular o risco de cancro, incluindo diterpenos, cafestol, polifenóis, ácido clorogénico e ácido cafeico. A relação entre o consumo de café e o cancro colo-retal tem sido investigada em estudos epidemiológicos, obtendo-se resultados ambíguos. Meta-análises anteriores de estudos de caso-controlo e de coorte produziram evidências promissoras que sugeriram uma relação inversa entre o consumo de café e o CCR, ao passo que, segundo Zhang, *et al*, 2010, resultados nulos foram recentemente relatados numa análise combinada de 13 estudos prospetivos (Sinha *et al*, 2012).

## **ii. Atividade Física**

Existem crescentes evidências de ensaios clínicos que indicam que o exercício físico é seguro e bem tolerado em pacientes com cancro, durante e após o tratamento. O exercício melhora também a qualidade de vida e o funcionamento físico entre os sobreviventes de cancro colo-retal. A associação entre a atividade física e a mortalidade por CCR não é, no entanto, clara. A avaliação de vários estudos de rastreios demonstrou que a prática de atividade física entre seis meses a dois anos antes do diagnóstico de CCR não mostra nenhuma associação com a mortalidade por esta patologia, ao passo que outro estudo mostrou que a atividade física, em média, cinco anos antes do diagnóstico de CCR demonstrou uma associação inversa. Em contraste, os estudos sobre o exercício físico e os sobreviventes de cancro têm mostrado riscos significativamente mais baixos em pacientes mais ativos do que em pacientes menos ativos (Campbell *et al*, 2015).

O exercício físico é um fator que cada vez se toma mais em consideração. Por esta razão, considera-se o sedentarismo como sendo uma causa importante para o CCR no mundo ocidental, relacionando-o com o aumento da temperatura intracolónica, que produz uma maior proliferação tumoral. Este fator pode ser responsável por 13% dos casos de CCR no ocidente. Contrariamente ao sedentarismo, o exercício físico provoca um aumento no peristaltismo, que leva à diminuição do tempo em que os fatores carcinogénicos intraluminares contactam com a mucosa colónica. Outro mecanismo é o efeito que o exercício físico produz sobre a secreção hormonal, tanto de forma aguda como crónica. Desta forma, verificou-se um aumento de estrogénios, progesterona, prolactina, hormona do folículo estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), levando a demonstrar que o efeito protetor será mais intenso nas mulheres. Para além destes mecanismos, o exercício físico também tem um impacto benéfico sobre o sistema imunitário, nomeadamente sobre os linfócitos T e B, as células Natural Killers (NK) e sobre a interleucina 1 (IL-1) (Casimiro, 2002).

### 3. Compostos Farmacológicos

Vários estudos de caso controle e de coorte e ensaios clínicos de fase II e III foram realizados para avaliar o potencial de utilização de vários agentes de quimioprevenção. Estes incluem ácido acetilsalicílico (AAS), Anti-inflamatórios não-Esteroides (AINEs), aminossalicilatos, ácido aminosalicílico (5-ASA), estatinas e ácido ursodesoxicólico, bem como vitaminas e micronutrientes (cálcio, selênio, ácido fólico, etc.), que já foram revistos anteriormente (Tárraga López *et al*, 2014).

**Ácido acetilsalicílico e AINEs.** Os resultados de uma revisão que incluiu três ensaios clínicos mostraram que o ASA reduzia significativamente a ocorrência de adenomas após um período de três anos de acompanhamento. Uma análise conjunta determinou que tomar 300mg/dia de ASA, durante pelo menos cinco anos, é um método de prevenção primária eficaz contra CCR, com um período de latência de 10 anos (Flossmann *et al*, 2007). Outros estudos também confirmaram que o uso regular de ASA e AINEs está associado a um risco reduzido de CCR, particularmente depois de 10 anos ou mais. No entanto, note-se que esta associação é mais consistente para a toma de 300 mg/dia de ASA, a qual diminui e é mais inconsistente com tomas diárias de doses mais baixas. Os resultados de duas avaliações sistemáticas sobre o papel dos AINEs na prevenção de adenomas demonstraram que, a curto prazo, o tratamento com celoxib e slindac favorece a regressão mas não a eliminação ou a prevenção. Tumores colo-retais subsequentes confirmam que os inibidores da ciclooxigenase-2, celecoxib e o rofecoxib ajudam a reduzir a recorrência de adenomas colo-retais (Tárraga López *et al*, 2014).

**Estatinas.** Os resultados de uma análise com seis ensaios clínicos e três estudos de coorte revelaram que as estatinas não têm efeito benéfico significativo na prevenção do CCR (Bonovas *et al*, 2007; Tárraga López *et al*, 2014).

**Terapia hormonal.** Vários estudos de meta-análise observacionais mostraram uma associação inversa entre o tratamento hormonal e o risco de CCR em mulheres pós-menopausa. No entanto, o resultado de ensaios clínicos, que avaliaram a incidência de cancro como uma variável secundária, não confirmaram um efeito protetor. Uma análise mais recente revela que este efeito desaparece três anos após terminar o tratamento e que a incidência de adenomas colo-retais e o risco de CCR pode aumentar. Contudo, o efeito protetor não é significativo (Tárraga López *et al*, 2014).

A seguinte tabela (tabela 2) resume graficamente a implicação dos fatores ambientais e a avaliação do efeito preventivo para o carcinoma colo-retal.

**Tabela 2 - Resumo dos fatores de proteção primários e avaliação do seu efeito preventivo ( adaptado Tárrega López *et al*, 2014).**

Fator de risco	Avaliação da prevenção
Gordura	+
Carne	++
Fibra, fruta e vegetais	++
Leite	++
Folato	+
Cálcio	+
Vitamina D	+
Antioxidantes	não há evidência
Atividade física	++
Obesidade	++
Álcool	++
Tabaco	++
Idade	+++
Acetilsalicílico	++
AINEs	++
Estatinas	não há evidência
Terapia hormonal	+
outros	+

## **VI. Prevenção**

### **1. Prevenção Primária**

Entre os fatores dietéticos, de estilo de vida, fatores de risco e terapia farmacológica, existe um potencial significativo para a prevenção primária do carcinoma colo-retal, através da influência de vários fatores ambientais. Embora existam muitas controvérsias em relação ao papel dos diferentes nutrientes, a alimentação tem um papel fundamental na prevenção deste carcinoma. Para os fatores de estilo de vida, existem evidências que evitar certos hábitos, como o tabagismo, o álcool e manter uma atividade física têm influências positivas sobre o risco de CCR. Relativamente aos medicamentos, embora nenhum destes sejam recomendados para a prevenção primária devido aos efeitos secundários, estes representam um forte potencial nas intervenções quimiopreventivas (Chan, A. T. *et al.* 2010).

Em conjunto, as modificações no estilo de vida e na alimentação, proporcionam um impacto global na prevenção primária do risco de CCR, podendo promover a redução da sua incidência.

### **2. Prevenção Secundária**

O carcinoma colo-retal é suscetível de triagem, uma vez que é considerado um grave problema de saúde devido à sua elevada incidência e à sua elevada morbidade e mortalidade. A história natural da doença é conhecida, existindo ensaios de rastreio que permitem que seja detetada em estadios iniciais, sendo mais fácil o tratamento quando diagnosticada mais cedo. O objetivo dos rastreios é reduzir a sua incidência (por meios de deteção e resseção de lesões precursoras, basicamente adenomas colo-retais) e a mortalidade por carcinoma colo-retal. Existem diferentes estratégias de triagem para a população de médio risco (indivíduos com idade de 50 anos e sem outros fatores de risco para o desenvolvimento de CCR). Os testes tradicionais de rastreio incluem a deteção de sangue oculto nas fezes (SOF), utilizando o teste de guaiaco, sigmoidoscopia e colonoscopia. Os novos testes de rastreio incluem a deteção imunológica SOF, uma análise de ADN fecal e colonoscopia virtual. Os vários testes foram avaliados e

comparados em termos de eficiência de intervenção (menor morbidade e menor mortalidade) depois de considerar os riscos e fatores adversos. Validade, aceitação e participação foram avaliadas em todos os testes (Tárraga López *et al*, 2014; Stracci, F. *et al*. 2014).

**i. Pesquisa de sangue oculto nas fezes**

Uma meta-análise de quatro ensaios clínicos, incluindo participantes da Dinamarca, Suécia, Estados Unidos da América e o Reino Unido que examinaram a detecção de sangue oculto nas fezes usando o Hemocult II<sup>®</sup>, revelou uma redução na mortalidade por CCR. A sensibilidade dos testes SOF para detetar qualquer neoplasia colo-retal foi de 6-46% para o Hemocult II<sup>®</sup> e 43% para o Hemocult Sensa<sup>®</sup>. Uma revisão sistemática apontou que a sensibilidade do Hemocult Sensa<sup>®</sup> foi maior para o CCR do que o Hemocult II<sup>®</sup>. No entanto, a especificidade foi mais baixa. Quando a especificidade diminui, há a probabilidade de existirem mais falsos positivos, o que aumenta o risco de ter que se fazer mais pesquisas, como a colonoscopia (Tárraga López *et al*, 2014; Peng Jin *et al*, 2013; Stracci, F. *et al*. 2014).

**ii. Testes imunológicos de detecção de sangue oculto nas fezes**

Os ensaios clínicos randomizados não foram realizados para avaliar a eficácia dos testes FOB em termos de incidência e mortalidade, mas alguns deles têm avaliado em termos de resultados intermédios (taxa de detecção de neoplasias colo-retais). Um ensaio clínico que comparou um Hemocult – II<sup>®</sup> com um OC-sensor<sup>®</sup> numa amostra populacional de indivíduos entre os 50-75 anos, revelou que a última é significativamente mais eficaz do que o anterior para detectar carcinomas colo-retais e adenomas avançados, embora a sua especificidade seja inferior (Tárraga López *et al*, 2014; Smith A. *et al*, 2006; Stracci, F. *et al*. 2014).

### **iii. Detecção de ADN fecal**

Através da análise do ADN das fezes é possível identificar as alterações moleculares presentes em células de adenomas e carcinomas colo-retais. Nenhum ensaio clínico randomizado foi feito para avaliar a eficácia de uma análise do ADN fecal no rastreio do CCR, em termos de incidência ou mortalidade. Um estudo de coorte multicêntrico feito numa população de risco médio mostrou que um teste multialvo do ADN fecal, que incluiu a deteção nos genes TP53, KRAS e APC e a análise da integridade do ADN, ofereceu maior sensibilidade do que o teste SOF para detetar o CCR, adenomas com elevado grau de displasia, bem como neoplasias colo-retais avançadas, mas a sua especificidade é semelhante. Outros estudos feitos com menos padrões de referência e usando vários marcadores moleculares mostraram que a validade do teste do ADN fecal é menor do que a colonoscopia. Os testes de ADN fecal não são invasivos e não acarretam efeitos adversos, não há restrições na dieta ou nos medicamentos e até na preparação do cólon. A sua aceitabilidade é maior do que as outras técnicas de rastreio de CCR e é tão aceitável como uma base de teste guaiaco. A relevância clínica de um resultado positivo, obtido num paciente com uma colonoscopia negativa, é atualmente desconhecida. No entanto, o seu alto custo e baixa relação custo-efetividade, em comparação com outras estratégias de rastreio, limita a sua aplicabilidade. Finalmente, testes científicos para determinar o intervalo adequado entre a execução de duas determinações não estão disponíveis (Tárraga López *et al*, 2014; Schroy P. *et al* 2007; Stracci, F. *et al*. 2014).

### **iv. Sigmoidoscopia/colonoscopia**

A sigmoidoscopia é feita usando um endoscópio, que permite fazer um exame da superfície da mucosa até 60 cm da margem anal (reto, cólon sigmoide e parte do cólon descendente). É um exame feito depois da lavagem do cólon, no qual são usados laxantes e não é necessário sedação. O processo do exame dura cerca de 10 a 15 minutos. Um resultado positivo significa que deverá realizar um exame completo por colonoscopia. Quando se realiza uma sigmoidoscopia e se deteta um carcinoma ou adenoma de 10 mm, é obrigatória a realização de um estudo completo do cólon, pois

existe uma grande incidência de lesões sincrônicas proximal ao trato avaliado. Estima-se que 5-16% das colonoscopias são realizadas após as sigmoidoscopias. No entanto, existe uma grande controvérsia quanto à necessidade de explorar todo o cólon quando são detectados lesões de 10 milímetros numa sigmoidoscopia (Tárraga López *et al*, 2014; Stracci, F. *et al*. 2014).

Diversos estudos de caso-controlo afirmam que a sigmoidoscopia tem um efeito protetor durante um período de nove a 10 anos. Com base nisto, foi estabelecido um intervalo de cinco anos entre os exames de sigmoidoscopia. Este intervalo é menor do que o utilizado na colonoscopia porque a sua sensibilidade é menor devido à própria técnica, preparação do cólon e variabilidade dos examinadores. Os resultados obtidos revelam boa aceitação pelo público e é um exame viável e seguro. Comparado com a colonoscopia, a sigmoidoscopia é mais segura, embora não esteja totalmente fora de risco. No entanto, ao comparar com a colonoscopia, a falta de sedação está associada a maior desconforto e, por esta razão, poderá existir menor aderência às sigmoidoscopias futuras (Tárraga López *et al*, 2014; Levin T.R. *et al*, 2005).

**Deteção de sangue oculto nas fezes e a sigmoidoscopia.** A combinação de dois testes de despiste pode superar as limitações que cada um tem em separado. Nenhum estudo randomizado avaliou a eficácia desta estratégia de rastreio em termos de redução da mortalidade por CCR. Dois estudos realizados na Noruega concluíram que a combinação de SOF e a sigmoidoscopia não excede a sigmoidoscopia sozinha em termos de números de CCR e adenomas avançados. A sensibilidade desta estratégia combinada não melhora a da sigmoidoscopia sozinha. Na verdade, os efeitos secundários da estratégia combinada é a soma dos efeitos de cada um por separado. Desta forma, poderá condicionar a sua aceitabilidade (Tárraga López *et al*, 2014; Rockey DC. *et al*, 2005)

**Colonoscopia.** A colonoscopia é feita usando um endoscópio e permite uma análise inteira da superfície da mucosa do cólon. Para que possa ser considerado completo deverá chegar ao cego, visualizando a válvula ileocecal. Este exame deverá ser feito sob sedação e exige uma dieta de baixos resíduos nos dias antecedentes ao exame, uma lavagem do cólon por administração de laxantes e um consumo elevado de água. A exploração completa deverá ser feita durante a retirada, que leva aproximadamente seis a oito minutos. A duração do exame é entre cerca de 20 a 40 minutos, sendo que a

maioria das pessoas recupera totalmente após uma hora de descanso (Tárraga López *et al*, 2014; Rockey DC. *et al*, 2005; Stracci, F. *et al*. 2014).

Vários estudos mostraram que este exame não só favorece a detecção de CCR em estágios iniciais, como também reduz a incidência de CCR, pois identifica e retira pólipos que são muitas vezes responsáveis pelo aparecimento do carcinoma colo-retal. A colonoscopia acarreta muitos efeitos adversos em indivíduos saudáveis, nomeadamente por perfusão do intestino ou hemorragias, podendo levar à morte. Outras complicações descritas incluem infeções relativas à sedação, principalmente em idosos com problemas cardiovasculares. No entanto, o grau de satisfação, por parte do paciente e do médico relativamente à sedação, é elevado (Tárraga López *et al*, 2014; Stracci, F. *et al*. 2014).

**Colonografia, Tomografia computadorizada (CT).** A CT colonografia ou colonoscopia virtual consiste na obtenção de imagens tomográficas após a insuflação do cólon com ar ou dióxido de carbono, permitindo o 2D do cólon e, posteriormente, a construção do 3D num computador. Este exame requer a mesma preparação de uma colonoscopia. No entanto, não é necessária a sedação do doente. Atualmente, a eficácia da execução por CT colonografia, sem lavagem do cólon mas com marcação usando contraste oral fecal, está a ser avaliada. As imagens podem ser captadas em cinco a 10 minutos, embora seja necessário um período adicional de 20 a 30 minutos para reconstruir e avaliar. Se o resultado for positivo, a execução da colonoscopia é obrigatória, de preferência no mesmo dia ou no dia seguinte, de forma a evitar mais preparação por parte do doente. A CT colonografia é um exame não invasivo e quase não acarreta efeitos adversos. No entanto, os doentes queixam-se de desconforto abdominal quanto o cólon é insuflado. O valor acrescentado deste exame é a possibilidade de detecção de doenças extra-cólon. No entanto, os seus potenciais efeitos benéficos, riscos e custos permanecem desconhecidos (Tárraga López *et al*, 2014; Rockey DC. *et al*, 2005; Stracci, F. *et al*. 2014).

## VII. Conclusão

Os fatores nutricionais e de estilo de vida são aqueles que apresentam um maior risco para o desenvolvimento do carcinoma colo-retal. No entanto, são também aqueles que se podem alterar, permitindo uma maior profilaxia primária. A dieta que se pode considerar ótima é, em muito, similar às dietas que previnem outros processos patológicos, tal como as doenças cardiovasculares. Desta forma, deve ser rica em verduras e peixe, pobre em gorduras e carnes vermelhas e ter um aporte rico de micronutrientes. No caso do CCR, é necessário ter muita atenção no aporte de fibra, pois este é considerado um dos fatores de proteção mais importantes, embora seja muito difícil de demonstrar mediante os ensaios clínicos (Casimiro, 2002).

Os fatores de estilo de vida têm sido levados muito em consideração e as recomendações são muito similares a outras doenças oncológicas. É muito importante evitar o álcool e o tabaco, manter um peso adequado e praticar exercício físico com regularidade (Casimiro, 2002).

Existe uma abundância de evidências na literatura sobre o papel da nutrição na carcinogênese colo-retal. Muitas vezes, as provas podem ser inconclusivas devido à falta de estudos randomizados e muitos deles são oprimidos por diversos fatores de confusão, como o tabagismo, a atividade física, a obesidade e a diabetes. Além disso, muitos foram influenciados por possíveis desvios de recordação e de seleção, o que torna difícil conseguir conclusões sólidas.

Neste trabalho, foram identificados os principais fatores nutricionais que podem desempenhar um papel no desenvolvimento colo-retal. Carnes vermelhas ou transformadas, especialmente quando cozidas a temperaturas elevadas, devem ser substituídas por carnes brancas e/ou peixe. Dietas ricas em ácidos gordos, como o ómega-3, a fibra, a vitamina D e o cálcio podem proteger contra o CCR e formação de adenomas colo-retais. O consumo de álcool não é aconselhado e o papel dos probióticos não é claro (Pericleous *et al*, 2013).

Relativamente à prevenção, diversos estudos demonstraram que esta desempenha um papel fundamental, tanto farmacológico como nutricional, no desenvolvimento do CCR. O facto de existirem várias opções preventivas para o CCR torna difícil a identificação da estratégia correta para evitar o aparecimento do carcinoma através de fármacos ou de

uma intervenção nutricional, isto porque a latência de desenvolvimento e promoção do carcinoma é longa (Nolfo *et al*, 2013).

De acordo com os estudos analisados, pode concluir-se que as dietas ocidentais e a ingestão elevada de energia podem ser considerados como fatores de risco relevantes no desenvolvimento do CCR, juntamente com a história familiar positiva e a presença de lesões adenomatoides. Na população ocidental, a obesidade e a falta de atividade física representam os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do carcinoma colo-retal. Carnes processadas e grelhados a altas temperaturas também aumentam o risco de CCR, produzindo fatores carcinogenicos, tal como os compostos N- Nitrosos, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. A fim de realizar uma prevenção primária adequada, é importante reconhecer o papel dos fatores ambientais no desenvolvimento do carcinoma colo-retal. Para tal é importante tratar a obesidade, a redução de gorduras, o aumento do consumo de fibra, frutas e hortaliças e o consumo moderado de álcool (Cappelani *et al*, 2013).

## Referências Bibliográficas

- Aune, D. research associate *et al.*, (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 343.
- Baiyu, M. Y. *et al.*, (2014). Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 32(22), pp. 2335-2343.
- Bishehsari, F. *et al.*, (2014). Epidemiology transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(20), pp. 6055-6072.
- Bjelke, E. (1975). Dietary Vitamin a and Human Lung Cancer. *International Journal of Cancer: IJC*, 15, pp. 561-565.
- Bonovas, S. *et al.*, (2007). Statins and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of 18 Studies Involving More Than 1.5 Million Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 25(23), pp. 3462-3468.
- Boyle, P. e Langman, J. S (2000). Epidemiology. *BMJ: British Medical Journal*, 321(7264), pp. 805-808.
- Burkitt, D (1971). Epidemiology of Cancero of the colon and rectum. *Cancer*, 28, pp. 3-13.
- Campbell, P. T. *et al.*, (2015). Associations of Recreational Physical Activity and Leisure Time Spent Sitting With Colorectal Cancer Survival. *Journal of Clinical Oncology*, 31(7), pp. 876-885.
- Cappellani, A. *et al.*, (2013). Strong correletion diet and development of colorectal cancer. *Frontiers in Bioscience*, 18, pp. 190-198.
- Casimiro, C. (2002). Factores etiopatogénicos en el cancer colorectal. Aspectos nutricionales y de estilo de vida (segunda de dos partes). *Nutrición Hospitalaria*, 17(3), pp. 128-138.
- Chan, A. T. *et al.*, (2010). Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 138(6), pp. 2029-2043.

Cross, A. J. *et al.*, (2014). Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, 0(0), pp. 1-7.

Curado, M. P. *et al.*, (2007). Introduction. *Cancer Incidence in Five Continents*, 9(160), p. 1.

Dove-Edwin, I. e Thomas, H. J. W. (2001). The Prevention of Colorectal Cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15(3), pp. 323-36.

Drake, R. *et al.*, (2007). Abdomen. In: Drake, R., Vogl, W. and Mitchell, A., (Ed.). *GRAY Anatomía para estudiantes*, 1. España, Madrid, Elsevier, pp. 279-283.

Durko, L. e Malecka-Panas, E. (2014). Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Current Colorectal Cancer Reports* 10(1), pp. 45-54.

E. Cho *et al.*, (2004). Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*, 140(8), pp. 603 – 613.

Eunjung, K. *et al.*, (2013). Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutrition Research*, 33, pp. 989-994.

Fedirko, V. *et al.*, (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*, 22(9), pp. 1958-1972.

Feldman, M. *et al.*, (2002). Malignant Neoplasms tumors of the large Intestine. In: Bresalier, R., (Ed). *Gastrointestinal and Liver disease. Pathology/Diagnosis/Management*, 7 (II). USA, Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, pp. 2222-2227.

Ferlay, J. *et al.*, (2012). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: Internacional Agency for Research on Cancer. [Em linha]. Disponível em < <http://globocan.iarc.fr> > [Consultado em 16/10/2014].

Flossmann, E. *et al.*, (2007). Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*, 369, pp. 1603-1613.

Gandini S. , *et al*, (2008). Tobacco smoking and cancer: Ameta-analysis. *International journal of cancer: IJC*, 122, pp.155-164.

Haggar, F. A. e Boushey, R. P. (2009). Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival and Risk Factors. *Clinics In Colon And Rectal Surgery*,22(4) pp. 191-197.

Hansen, R. D. *et al.*, (2013). Effects of Smoking and Antioxidant Micronutrients on Risk of Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(4), pp. 406-415.

Hausen H. (2011). Red meat consumption and cancer: reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. *International Journal of Cancer: IJC*, 130, pp. 2475-2483.

Huxley, R. R. *et al.*, (2013). The Epidemiologic Evidence and Potential Biological Mechanisms for a Protective Effect of Dietary Fiber on the Risk of Colorectal Cancer. *Current Nutrition Reports*, 2, pp. 63-70.

Jarvinen, R. *et al.*, (2001). Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *British Journal of Cancer*, 85(3), pp. 357-361.

Johnson C. M. *et al.*, (2013). Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control: CCC*, 24(6), pp. 1207-1222.

Key, T. J. (2011). Fruit and vegetables and cancer risk. *British journal of cancer*, 104, pp. 6-11.

Krasimira, A. e Nimptsch, K. (2012). Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. *Current Nutrition Reports*, 2(1), pp. 1-9.

Levin T.R. *et al.*,(2005). Quality in the technical performance of screening exible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi- society task group. *Gut*, 54, pp. 807–813.

Lund Nilsen, T. I. e Vatten, L. J. (2001). Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *British Journal of Cancer*, 84(3), pp. 417-422.

Marmot, M. *et al.*, (2007). World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, Physical Activity and the prevention of Cancer: a Global perspective. *In: Marmot, M. et al.*, (Ed). *International variations and trends*. Washington DC, AICR, p. 17.

Murphy, N. *et al.*, (2012). Dietary Fibre Intake and Risks of Cancers of the Colon and Rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLOS one*, 7(6).

Nimptsch, K. *et al.*, (2013). Dietary Intakes of Red Meat, Poultry, and Fish During High School and Risk of Colorectal Adenomas in Women. *American Journal of Epidemiology*, 178(2), pp. 172-183.

Nolfo, F. *et al.*, (2013). Pharmacological and dietary prevention for colorectal cancer. *BMC Surgery*, 13(2), p. 16.

Oostindjer, M. *et al.*, (2014). The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. *Meat Science*, 97(4), pp. 583-596.

Peng Jin *et al.*, (2013). Colorectal cancer screening with fecal occult blood test: A 22-year cohort study. *Oncology letters*, 6, pp. 576-582.

Pericleous, M. *et al.*, (2013). Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology: JGO*, 4(4), pp. 409-423.

Ralston, R. *et al.*, (2013). Colorectal Cancer and Nonfermented Milk, Solid Cheese, and Fermented Milk Consumption: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(9), pp. 1167-1179.

Rockey DC. *et al.*, (2005). Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet*, 365, pp. 305–311.

Smith A. *et al.*, (2006) Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*, 107(9), pp. 2152–2159.

Sinha, R. *et al.*, (2012). Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(2), pp. 374-381.

Schroy P. *et al.*, (2007). Patient preferences for colorectal cancer screening: how does stool DNA testing fare? *American Journal of Managed Care*, 13(6), pp. 393–400.

Song, M. *et al.*, (2014). Dietary intake of fish, x-3 and x-6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. *International Journal of Cancer*, 135, pp. 2413-2423.

Stracci, F. *et al.*, (2014). Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. *Frontiers in Public Health*, 2 (210).

Tárraga López *et al.*, (2014). Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. *Clinical Medicine Insights. Gastroenterology*, 7, pp. 33-46

Van Meer, S. *et al.*, (2013). Role of dietary factors in survival and mortality in colorectal cancer: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 71(9), pp. 631-641.

Visually home Page. [Em linha]. Disponível em < <http://visual.ly/how-many-cancers-can-be-prevented>>. [Consultado em 23/06/2015].

Westergaard, D. *et al.*, (2014). Exploring mechanisms of diet-colon cancer associations through candidate molecular interaction networks. *BMC Genomics*, 15, pp. 380.

Wu, Q. J. *et al.*, (2013). Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Annals of Oncology*, 24(4), pp. 1079-1087.

Zhang X. *et al.*, (2010). Risk of Colon Cancer and Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Soft Drink intake: Pooled Analysis of Prospective cohort Studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 102, pp. 771-783.