

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**  
**FACULDADE DE NUTRIÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**



**PERFIL CLÍNICO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS COM RISCO PARA CÂNCER**  
**COLORRETAL**

**MONISE OLIVEIRA SANTOS**

**Maceió**  
**2021**

**MONISE OLIVEIRA SANTOS**

**PERFIL CLÍNICO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS COM RISCO PARA CÂNCER  
COLORRETAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Nutrição da Universidade Federal de  
Alagoas como requisito à obtenção do título  
de Mestre em Nutrição.

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fabiana Andréa Moura**  
**Faculdade de Nutrição**  
**Universidade Federal de Alagoas**

**Maceió**  
**2021**

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237p Santos, Monise Oliveira.  
Perfil clínico nutricional de indivíduos com risco para câncer colorretal /  
Monise Oliveira Santos. – Maceió, 2021.  
74 f. : il.

Orientadora: Fabiana Andréa Moura.  
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.  
Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió,  
2021.

Bibliografia: f. 64-74.

1. Neoplasias colorretais. 2. Etiologia. 3. Prevenção de doenças. I. Título.

CDU: 613.2:616.348/.9:616.351-006.6

Dedico a minha família, que está sempre presente, principal incentivadora da minha formação acadêmica e dos sonhos que me permitem crescer profissionalmente.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me permitir trilhar esse caminho e ser a fonte de motivação diante das dificuldades.

A minha família, pelo incentivo, apoio e suporte durante este percurso.

A minha orientadora, professora Fabiana Moura, pela forma de conduzir a orientação científica, com presteza e dedicação, e pela confiança e carinho de sempre. Sou muito grata por ter sido sua orientanda mais uma vez.

Aos colegas de turma, pela convivência e experiências compartilhadas.

Aos profissionais e pesquisadores vinculados ao ambulatório de coloproctologia do Hospital Universitário, pelo acolhimento e contribuição, direta ou indiretamente, na coleta de dados no primeiro ano do mestrado.

A todos que estiveram envolvidos no rastreamento do câncer gastrointestinal na cidade de Piranhas/AL, especialmente o grupo de pesquisa da UFAL, fundamentais para a construção deste trabalho.

Aos pacientes do ambulatório de coloproctologia e aos participantes desta pesquisa, por aceitarem participar, colaborando para a coleta de dados do estudo.

A professora Telma Toledo e o professor Manoel Álvaro, pela contribuição na defesa de qualificação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, pelo aprendizado obtido com a realização do mestrado.

Por fim, agradeço também as pessoas que de várias maneiras estiveram presentes e ajudaram durante esta trajetória.

Minha gratidão a todos, assim como vocês, que eu seja ponte na construção de outros sonhos. Muito obrigada!

## RESUMO

Atualmente o câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais incidente e o segundo que mais mata no mundo. No Brasil, esta neoplasia também possui altas taxas de incidência e mortalidade. O CCR possui etiologia complexa e multifatorial, compreendendo interações entre fatores genéticos e ambientais. A maioria dos casos são de origem esporádica, sem a presença de síndrome hereditária ou história familiar associada, devido, sobretudo, a fatores de risco ambientais. A tumorigênese colorretal acontece em quatro estágios contínuos: iniciação, promoção, progressão e metástase; o percurso da iniciação até a progressão da doença dura décadas, possibilitando a prevenção efetiva da doença. Assim, a redução da incidência e mortalidade do CCR pode ser alcançada a partir da adoção de diferentes estratégias de prevenção que incluem, principalmente, a redução dos fatores de risco, a adesão às recomendações de estilo de vida saudável e o rastreamento da doença, a fim de detectar precocemente o câncer ou lesões pré-neoplásicas. Este contexto motivou a realização desta dissertação, que está dividida em um capítulo de revisão de literatura, abordando sobre a epidemiologia, etiologia, incluindo fatores genéticos e ambientais, bem como estratégias de prevenção da doença, e um artigo original. O artigo tem como objetivo avaliar o perfil clínico nutricional de indivíduos em risco médio rastreados para o CCR residentes na cidade de Piranhas/Alagoas. Estudo transversal, conduzido de setembro a outubro de 2020, com indivíduos de médio risco para o CCR, de ambos os sexos e idades entre 50 e 70 anos. Os participantes realizaram rastreamento para o CCR com teste imunoquímico fecal (FIT) e colonoscopia. Foram coletados dados pessoais, socioeconômicos, clínicos, de estilo de vida e avaliação nutricional. Esta última foi realizada através de dados antropométricos (peso, altura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital), composição corporal (bioimpedância) e exame físico. Foi realizada análise descritiva das frequências dos dados e dicotomização segundo a presença ou não de excesso de peso, seguida da comparação de médias e medianas e das frequências por qui-quadrado ou teste exato de Fisher. No total, 82 pessoas aceitaram realizar a avaliação clínica nutricional, a maioria do sexo feminino (56,1%; n=46), adultos (56,1%; n=46), com média de idade de 59,02 anos ( $\pm 6,30$  DP). Foram identificadas lesões pré-cancerígenas em 54,5% (n=42) dos rastreados, 52,4% (n=43) eram tabagista ou ex-tabagista e 65,9% (n=54) não praticavam atividade física programada. A avaliação nutricional demonstrou que 64,6% (n=53) estavam com excesso de peso pelo índice de massa corporal (IMC). Em contrapartida, os marcadores de massa muscular, % de adequação da circunferência muscular do braço (CMB) e massa muscular corporal (kg), mostraram que 32,9% (n=27) e 47,6% (n=39) dos indivíduos estavam com depleção muscular, respectivamente. Sobretudo os participantes com excesso de peso apresentavam, paralelamente, menor massa muscular ( $p < 0,05$ ), sugerindo obesidade sarcopênica nessa população. A obesidade é um dos principais fatores de risco para o CCR; quando concomitante a sarcopenia, favorece a piores desfechos para saúde. Nesse contexto, as evidências mostram a necessidade de avaliar a composição muscular em pessoas com obesidade, sobretudo, por outros métodos de avaliação da composição corporal. Nossos resultados se somam às evidências sobre a importância da população ser orientada sobre o rastreamento e adesão às recomendações de estilo de vida saudável, principalmente estratégias voltadas para o controle de peso e a prática de atividade física.

**Palavras-chave:** Neoplasias colorretais; Etiologia; Prevenção de doenças.

## ABSTRACT

Currently, colorectal cancer (CCR) is the third most incident cancer and the second most killing in the world. In Brazil, this neoplasm also has high incidence and mortality rates. CCR has a complex and multifactorial etiology, comprising interactions between genetic and environmental factors. Most cases are of sporadic origin, without the presence of hereditary syndrome or associated family history, mainly due to environmental risk factors. Colorectal tumorigenesis takes place in four continuous stages: initiation, promotion, progression and metastasis, the course from initiation to disease progression lasting decades, enabling effective disease prevention. Thus, the reduction in the incidence and mortality of CCR can be achieved by adopting different prevention strategies, which mainly include the reduction of risk factors and adherence to healthy lifestyle recommendations, and screening for the disease, in order to detect cancer or pre-neoplastic lesions early. This context motivated this dissertation, which is divided into a literature review chapter, addressing epidemiology, etiology, including genetic and environmental factors, as well as disease prevention strategies, in addition to an original article. The article aims to evaluate the clinical nutritional profile of individuals at medium risk screened for CRC residing in the city of Piranhas/Alagoas. Cross-sectional study conducted from September to October 2020, with individuals at medium risk for CRC, of both sexes and aged between 50 and 70 years. Participants were screened for CRC with fecal immunochemical testing (FIT) and colonoscopy. Personal, socioeconomic, clinical, lifestyle and nutritional assessment data were collected. The latter was performed using anthropometric data (weight, height, arm circumference and triceps skinfold thickness), body composition (bioimpedance) and physical examination. Descriptive analysis of data frequencies and dichotomization according to the presence or absence of overweight was performed, followed by comparison of means and medians and frequencies by chi-square or Fisher's exact test. In total, 82 people agreed to undergo the clinical nutritional assessment, most of them female (56.1%; n=46), adults (56.1%; n=46), with a mean age of 59.02 years ( $\pm$  6.30 SD). Pre-cancerous lesions were identified in 54.5% (n=42) of those screened, 52.4% (n=43) were smokers or former smokers, and 65.9% (n=54) did not practice scheduled physical activity. Nutritional assessment showed that 64.6% (n=53) were overweight according to body mass index (BMI). On the other hand, the muscle mass, % arm muscle circumference adequacy (AMC) and body muscle mass (kg) markers showed that 32.9% (n=27) and 47.6% (n=39) of the subjects were muscle depleted, respectively. Above all, overweight participants had, in parallel, lower muscle mass ( $p < 0.05$ ), suggesting sarcopenic obesity in this population. Obesity is one of the main risk factors for CRC; when concomitant with sarcopenia, it favors worse health outcomes. In this context, evidence shows the need to assess muscle composition in people with obesity, especially through other methods of assessing body composition. Our results add to the evidence on the importance of the population being guided about screening and adherence to healthy lifestyle recommendations, especially strategies aimed at weight control and the practice of physical activity.

**Keywords:** Colorectal neoplasms; Etiology; Disease prevention.

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão de literatura

Figura 1 – Incidência e mortalidade mundial por tipo de câncer em ambos os sexos.....	18
Figura 2 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma.....	20
Figura 3 – Incidência do câncer colorretal no Brasil, estimada para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação.....	20
Figura 4 – Incidência e mortalidade mundial por tipo de câncer segundo sexo.....	21
Figura 5 – Etiologia do câncer colorretal.....	24
Figura 6 – Vantagens e desvantagens de exames para o rastreamento do câncer colorretal.....	35



## LISTA DE QUADROS E TABELAS

### Revisão de literatura

Quadro 1 – Características de testes de triagem do câncer colorretal.....	37
---	----

### Artigo original

Tabela 1 – Perfil socioeconômico de pessoas em risco para câncer colorretal residentes na cidade de Piranhas/AL.....	56
Tabela 2 – Perfil clínico e estilo de vida de pessoas em risco para câncer colorretal residentes na cidade de Piranhas/AL.....	57
Tabela 3 – Perfil nutricional, segundo antropometria e exame físico, de pessoas em risco para câncer colorretal residentes na cidade de Piranhas/AL.....	58
Tabela 4 – Associação entre estado nutricional e presença de lesão pré-cancerígena em pessoas com risco para câncer colorretal residentes na cidade de Piranhas/AL.....	58
Tabela 5 – Perfil antropométrico segundo o excesso de peso em pessoas com risco para câncer colorretal residentes na cidade de Piranhas/AL.....	59
Tabela 6 – Sinais e sintomas gastrointestinais segundo o excesso de peso em pessoas com risco para câncer colorretal residentes na cidade de Piranhas/AL.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS – *American Cancer Society*

AF – Ângulo de fase

AICR – *American Institute for Cancer Research*

AINES – Anti-inflamatórios não esteroidais

APC – *Adenomatous polyposis coli*

BIA – Bioimpedância

BRAF – *V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*

CB – Circunferência do braço

CCR – Câncer colorretal

CIMP – Fenótipo metilador de ilhas CpG

CIN – Instabilidade cromossômica

CMB – Circunferência muscular do braço

CTC – Colonografia tomográfica computadorizada

DCNT – Doença crônica não transmissível

DCV – Doenças cardiovasculares

DII – Doença inflamatória intestinal

DM – Diabetes mellitus

DP – Desvio padrão

ECR – Ensaios clínicos randomizados

EROs – Espécies reativas de oxigênio

EUA – Estados Unidos

FDA – *Food and Drug Administration*

FIT – Teste imunoquímico fecal

gFOBT – Teste de sangue oculto nas fezes guaiaco

GSTM1 – *Glutathione S transferase Mu*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

IDH – Índice de desenvolvimento humano

IgA – Imunoglobulina A

IGF1R – Fator de crescimento semelhante a insulina

IMC – Índice de massa corporal

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IQ – Intervalo interquartil

KRAS – *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

MLH1 – *Human mutL homolog 1*

MMR – Reparo de erros de pareamento

MSH2 – *Human mutS homolog 2*

MSH6 – *Human mutS homolog 6*

MSI – Instabilidade de microssatélites

NAT1 – N-acetil transferase 1

NAT2 – N-acetil transferase 2

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

OD – *Odds ratio*

OMS – Organização Mundial de Saúde

P50 – Percentil 50

PAF – Polipose adenomatosa familiar

PCT – Prega cutânea tricípita

PMS2 – *Postmeiotic segregation increased 2*

RR – Risco relativo

SEPP1 – Selenoproteína P

SF – Sigmoidoscopia flexível

SOBED – Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva

SPSS – *Statistical package for social science*

TGF- $\beta$  – *Transforming growth factor beta*

TP53 – Proteína tumoral 53

UBS – Unidade básica de saúde

USPSTF – *United States Preventive Services Task Force*

WCRF – *World Cancer Research Fund*

Wnt – *Wingless-type*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Epidemiologia do câncer colorretal .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Etiologia do câncer colorretal .....</b>	<b>23</b>
2.2.1 Câncer colorretal e a influência genética .....	24
2.2.2 Câncer colorretal e a influência dos fatores ambientais .....	27
2.2.2.1 Excesso de gordura corporal.....	27
2.2.2.2 Fatores dietéticos: consumo de carne vermelha e processada.....	28
2.2.2.3 Etilismo e tabagismo.....	28
2.2.2.4 Microbiota e o câncer colorretal.....	29
<b>2.3 Prevenção do câncer colorretal.....</b>	<b>30</b>
2.3.1 Prevenção primária.....	31
2.3.2 Prevenção secundária.....	34
2.3.3 Prevenção terciária.....	42
<b>3 ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>45</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>62</b>

**REFERÊNCIAS ..... 64**



## 1 INTRODUÇÃO GERAL

O câncer colorretal (CCR) surge a partir de mutações genéticas específicas em oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados ao mecanismo de reparo do DNA, resultado de uma etiologia complexa e multifatorial, devido às interações entre fatores genéticos e ambientais (KUIPERS; GRADY; LIEBERMAN; SEUFFERLEIN *et al.*, 2015; MARMOL; SANCHEZ-DE-DIEGO; PRADILLA DIESTE; CERRADA *et al.*, 2017; MURPHY; MORENO; HUGHES; VODICKA *et al.*, 2019).

Aproximadamente 35% dos casos de CCR são em virtude de fatores hereditários, dos quais menos de 5% ocorrem em consequência de mutações hereditárias de alta penetrância, representadas por síndromes hereditárias bem descritas na literatura (BYRNE; TSIKITIS, 2018; JASPERSON; TUOHY; NEKLASON; BURT, 2010). As síndromes hereditárias mais frequentes são a síndrome de lynch e a polipose adenomatosa familiar (PAF) (BYRNE; TSIKITIS, 2018; MA; BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO *et al.*, 2018). No entanto, 25 a 30% ocorrem sem a presença de uma síndrome hereditária conhecida, mas com relatos do CCR na família, sendo definido como CCR não-sindrômico ou CCR familiar (ARMELAO; DE PRETIS, 2014). Pessoas com história familiar de CCR em parentes de primeiro grau apresentam 1,87 vezes mais chances de desenvolver CCR em comparação com as pessoas sem história familiar, confirmando a importância etiológica desse fator de risco (MEHRABAN FAR; ALSHAHRANI; YAGHOobi, 2019).

Por outro lado, a maioria dos CCR, em torno de 60% a 65%, são de origem esporádica, sem a presença de síndrome hereditária ou história familiar associada, iniciados a partir de eventos genéticos somáticos adquiridos e epigenéticos, devido, sobretudo, a fatores de risco ambientais (ARAN; VICTORINO; THULER; FERREIRA, 2016; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019). Segundo o relatório do *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR, 2018), dentre os principais fatores de risco associados a carcinogênese colorretal estão o excesso de gordura corporal, o consumo de carne vermelha e processada, além da ingestão de bebida alcoólica. Outros fatores incluem o tabagismo (ALEXANDROV; JU; HAASE; VAN LOO *et al.*, 2016; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019) e, mais recentemente, a microbiota intestinal vem sendo alvo de investigações envolvendo doenças intestinais (SAUS; IRAOLA-GUZMAN; WILLIS; BRUNET-VEGA *et al.*, 2019; WONG; YU, 2019).

O CCR está entre os que possuem as maiores taxas de incidência e mortalidade, 10% e 9,4%, respectivamente (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018; IARC, 2020). As estimativas globais para o ano de 2020 indicam quase 2 milhões de casos em todas



as idades – atrás apenas do câncer de mama e pulmão – e aproximadamente 1 milhão de mortes, ficando atrás apenas do câncer de pulmão (IARC, 2020).

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2019), esperam-se em torno de 20.500 casos de CCR em homens e mulheres, para cada ano do triênio de 2020-2022, ocupando o segundo lugar na incidência em ambos os sexos, e a terceira posição em relação à mortalidade entre os cânceres, matando 10.191 homens e 10.385 mulheres no ano de 2019.

Cabe ressaltar que diversas estimativas vêm indicando uma tendência de estabilização e até redução na incidência de CCR nos países altamente desenvolvidos, embora ainda estejam entre as mais elevadas; enquanto nos países menos desenvolvidos, como os da Europa Oriental, Ásia e América do Sul, as taxas de incidência estão aumentando continuamente (ARNOLD; ABNET; NEALE; VIGNAT *et al.*, 2020). Isto se deve a adoção de diferentes estratégias de prevenção para a doença, que incluem, principalmente, a adesão às recomendações de um estilo de vida mais saudável e a realização de exames de triagem por meio da implementação de rastreamento populacional (BRENNER; CHEN, 2018; SKYRUD; MYKLEBUST; BRAY; ERIKSEN *et al.*, 2017). Ao passo que a ocidentalização do padrão de vida, ligada ao desenvolvimento socioeconômico, contribui para o aumento das taxas em regiões antes de baixa incidência (ARNOLD; ABNET; NEALE; VIGNAT *et al.*, 2020; ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE; SOERJOMATARAM *et al.*, 2017).

Neste contexto, esta dissertação é composta por uma revisão de literatura a fim de entender os principais aspectos etiológicos envolvidos na carcinogênese colorretal e o impacto da adesão às estratégias de prevenção eficazes para a redução das taxas de incidência e mortalidade, e um artigo original cujo objetivo é avaliar o perfil clínico nutricional de indivíduos em risco médio rastreados para o CCR residentes na cidade de Piranhas/Alagoas.

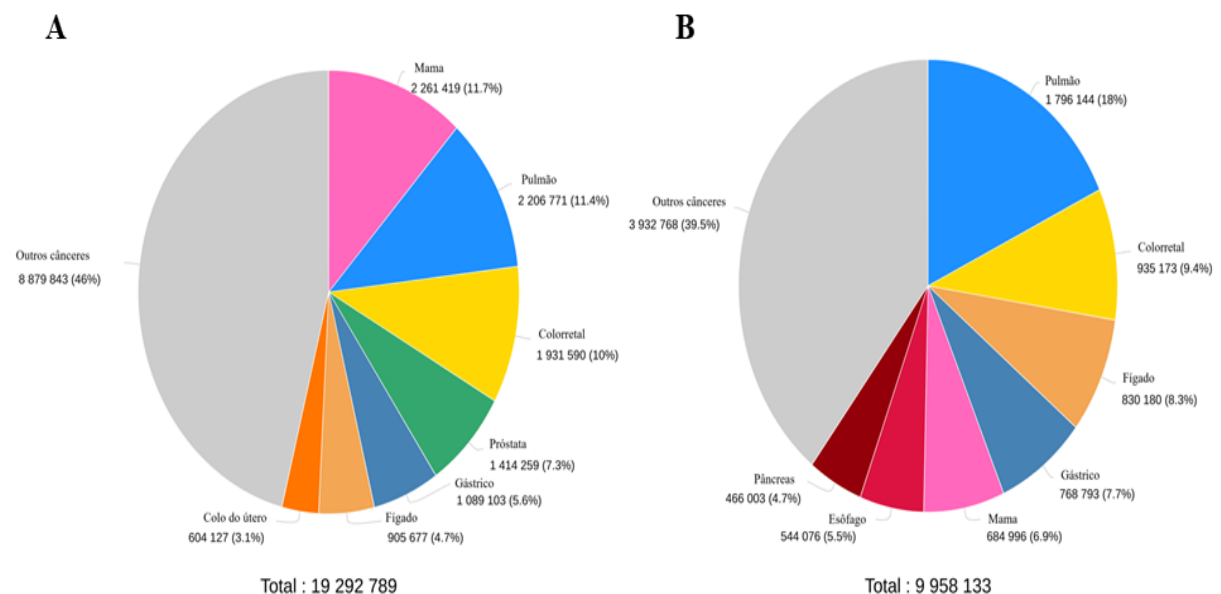


## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia do câncer colorretal

Atualmente o câncer é uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo, independente do índice de desenvolvimento humano (IDH), e a principal causa de morte antes dos 70 anos de idade na maioria dos países (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018; SUNG; FERLAY; SIEGEL; LAVERSANNE *et al.*, 2021). No que se refere à incidência e mortalidade, o CCR está entre aqueles que apresentam as maiores taxas (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018). As estimativas globais para o ano de 2020 indicam quase 2 milhões de casos em todas as idades, atrás apenas dos cânceres de mama e pulmão, e aproximadamente 1 milhão de mortes, logo após o câncer de pulmão, representando 10% da incidência e 9,4% da mortalidade em relação aos outros cânceres (Figura 1) (IARC, 2020).

**Figura 1 - Incidência e mortalidade mundial por tipo de câncer em ambos os sexos.**



Legenda: A, incidência; B, mortalidade.

Fonte: Adaptada de *International Agency for Research on Cancer*, 2020.

O CCR tem sido considerado um dos marcadores da transição socioeconômica, visto que sua incidência está associada à elevação do desenvolvimento humano em muitos países (ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE; SOERJOMATARAM *et al.*, 2017; FIDLER; BRAY; VACCARELLA; SOERJOMATARAM, 2017). Além disso, também é um marcador da transição epidemiológica do câncer, visto que em países com rápidas transformações



socioeconômicas há alteração no padrão de incidência de cânceres, com elevação de tipos mais característicos de países mais desenvolvidos (ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE; SOERJOMATARAM *et al.*, 2017). Isto é, os cânceres relacionados à infecção estão dando lugar aos tipos associados ao aumento do desenvolvimento socioeconômico e consequentemente ao estilo de vida mais ocidental (FIDLER; SOERJOMATARAM; BRAY, 2016).

Em países com IDH alto ou muito alto a incidência do CCR é aproximadamente 3 vezes mais elevada que países com IDH baixo ou médio (ARNOLD; ABNET; NEALE; VIGNAT *et al.*, 2020). Verificam-se taxas de incidência mais elevadas nas regiões europeias, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte. E, particularmente para o câncer retal, a Ásia oriental também se destaca com taxas elevadas. Por outro lado, em grande parte da África e centro-sul da Ásia a incidência do CCR é mais baixa (IARC, 2020 ; SUNG; FERLAY; SIEGEL; LAVERSANNE *et al.*, 2021).

Cabe ressaltar que diversas estimativas vêm indicando uma tendência de estabilização e até redução na incidência de CCR nos países altamente desenvolvidos, embora ainda estejam entre as mais elevadas; enquanto nos países menos desenvolvidos, como da Europa Oriental, Ásia e América do Sul, as taxas de incidência estão aumentando continuamente (ARNOLD; ABNET; NEALE; VIGNAT *et al.*, 2020). A tendência de estabilização e declínio mencionada tem sido atribuída à adoção de um estilo de vida mais saudável e à realização de exames de triagem a partir da implementação do rastreamento populacional para o CCR. Ao mesmo tempo que a ocidentalização do padrão de vida ligada ao desenvolvimento socioeconômico é um fator importante para o aumento das taxas em regiões antes de baixa incidência (ARNOLD; ABNET; NEALE; VIGNAT *et al.*, 2020; ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE; SOERJOMATARAM *et al.*, 2017).

Especificamente no Brasil, segundo dados atuais do INCA, esperam-se 20.540 casos de CCR em homens e 20.470 em mulheres, para cada ano do triênio de 2020-2022 (Figura 2), com um risco estimado de 19,64 novos casos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres, sendo o segundo câncer mais incidente entre os sexos. No que se refere à mortalidade, o CCR ocupa a terceira posição para ambos os sexos no país, matando 10.191 homens e 10.385 mulheres no ano de 2019 (INCA, 2019).

**Figura 2 - Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto câncer pele não melanoma\***

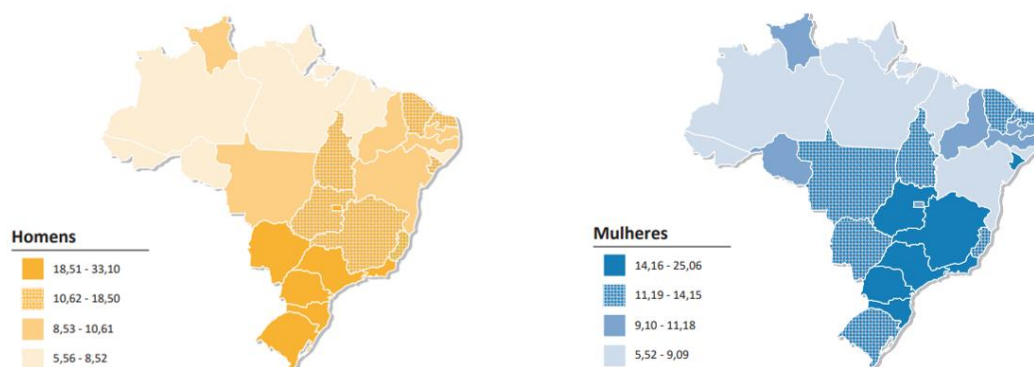
Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.540	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.710	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.200	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.230	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Adaptada de INCA, 2020.

A incidência do CCR por regiões, em homens, revela que este câncer é o segundo mais incidente nas Regiões Sudeste (28,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,40/100 mil), o terceiro na Região Sul (25,11/100 mil) e o quarto nas Regiões Nordeste (8,91/100 mil) e Norte (5,43/100 mil). Nas mulheres é o segundo mais incidente nas Regiões Sudeste (26,18/100 mil) e Sul (23,65/100 mil), e o terceiro nas Regiões Centro-Oeste (15,24/100 mil), Nordeste (10,79/100 mil) e Norte (6,48/100 mil). Estas classificações não levam em consideração o câncer de pele não melanoma. Estes resultados demonstram que as maiores taxas de incidência em homens e mulheres concentram-se nas regiões mais desenvolvidas, Sul e Sudeste, enquanto as menores estão distribuídas nas regiões Norte e Nordeste (Figura 3) (INCA, 2019). A nível estadual, em Alagoas, de acordo com as taxas brutas de incidência, o CCR é o quinto câncer mais frequente em homens, com uma taxa de 5,49 casos por 100 mil habitantes, e o terceiro mais frequente nas mulheres, com 7,9 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2019).

**Figura 3 - Incidência do câncer colorretal no Brasil, estimada para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação\***



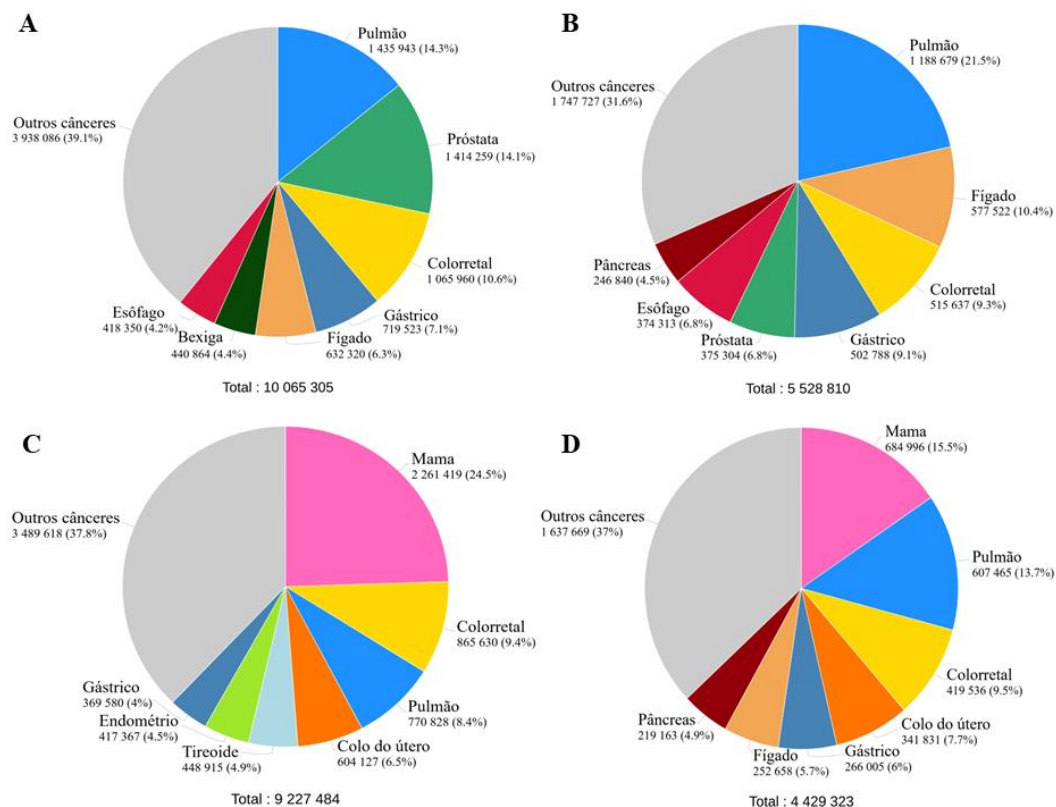
\*Taxas ajustadas/100 mil pessoas.

Fonte: INCA, 2020.

Os motivos principais que traduzem o cenário atual do CCR no Brasil são decorrentes especialmente da transição epidemiológica e disparidades socioeconômicas entre as regiões, com maior exposição a fatores de risco nas regiões mais desenvolvidas e desigualdades na oferta e acesso aos serviços de saúde, sobretudo, pelo fato da infraestrutura necessária para estes serviços se concentrar em áreas mais desenvolvidas (DOMINGUEZ; BIERRENBACH, 2020; GOSS; LEE; BADOVINAC-CRNJEVIC; STRASSER-WEIPPL *et al.*, 2013; OLIVEIRA; LATORRE; TANAKA; ROSSI *et al.*, 2018).

A epidemiologia direcionada para os sexos evidencia que em homens o CCR é o terceiro câncer mais incidente, depois do câncer de pulmão e próstata, como também o terceiro que mais mata, após o câncer de pulmão e fígado. Já nas mulheres, depois do câncer de mama, o CCR é o segundo mais incidente e a terceira principal causa de morte pela doença (Figura 4) (IARC, 2020).

**Figura 4 - Incidência e mortalidade mundial por tipo de câncer segundo sexo.**



A, incidência em homens; B, mortalidade em homens; C, incidência em mulheres; D, mortalidade em mulheres.

Fonte: Adaptada de *International Agency for Research on Cancer*, 2020.

Uma revisão de literatura de dados nacionais do Reino Unido aponta que a incidência geral do CCR é maior em homens, resultado provável da exposição a fatores exógenos e/ou endógenos antes do diagnóstico (WHITE; IRONMONGER; STEELE; ORMISTON-SMITH *et al.*, 2018). Dentre estes fatores estão o maior risco de complicações cirúrgicas relacionadas a cirurgias colorretais, prevalência de fatores de risco, como o tabagismo (CHANG; WU; TU; LEE *et al.*, 2014; GRUNDMANN; MEYER, 2013) e maior consumo de álcool (SCHUTZE; BOEING; PISCHON; REHM *et al.*, 2011), e percebeu-se também que os homens realizam menos triagens de saúde (TEO; NG; BOOTH; WHITE, 2016), consequentemente menor detecção de lesões precursoras ao câncer. Além disso, tem-se observado o efeito protetor com a terapia de reposição hormonal para o CCR em mulheres (LIN; CHEUNG; LAI; GIOVANNUCCI, 2012).

A sobrevivência do CCR também está relacionada a fatores étnico-raciais. Um estudo constatou que a sobrevida é menor em minorias étnico-raciais (PULTE; JANSEN; BRENNER, 2017). As estatísticas de câncer nos Estados Unidos (EUA) apontam para a população afro-americana as maiores taxas de mortalidade e menor sobrevida para a maioria dos cânceres, um reflexo bem maior das disparidades socioeconômicas comparado às diferenças biológicas (DESANTIS; SIEGEL; SAUER; MILLER *et al.*, 2016). Particularmente para o CCR, as taxas de incidência foram 27% e 22% maiores em homens negros e mulheres negras, respectivamente, em relação aos indivíduos brancos. Já as taxas de mortalidade estiveram 52% e 41% mais altas. Além disso, observou-se que os homens negros também tinham taxas mais elevadas de obesidade e sedentarismo (DESANTIS; SIEGEL; SAUER; MILLER *et al.*, 2016).

Daniel *et al.* (2017) elucidaram que, mesmo tendo sido observadas variações biológicas entre as raças, as disparidades raciais são decorrentes, especialmente, das diferenças na realização da triagem, além das diferenças no acesso aos cuidados de saúde e tratamento (DANIEL; GILREATH; KEYES, 2017). Da mesma maneira, uma revisão sistemática e metanálise com 302.128 adultos negros e brancos de risco médio triados para o CCR, os valores gerais de prevalência de adenoma avançado e CCR avançado não apresentaram diferença significativa entre negros e brancos. Este resultado reforça a hipótese que as diferenças entre raças para incidência e mortalidade por CCR é possivelmente decorrente de diferenças comportamentais ou socioculturais do que devido a fatores biológicos (IMPERIALE; ABHYANKAR; STUMP; EMMETT, 2018). Um estudo de coorte prospectivo no sudeste dos EUA envolvendo 47.596 participantes, em sua maioria afro-americanos e pessoas com baixo status socioeconômico, observou que a participação desta população em exames de triagem para o CCR foi considerada baixa. A partir disso, concluem que realizar exames de triagem é

um fator contribuinte para redução das disparidades raciais na incidência e mortalidade por CCR (WARREN ANDERSEN; BLOT; LIPWORTH; STEINWANDEL *et al.*, 2019).

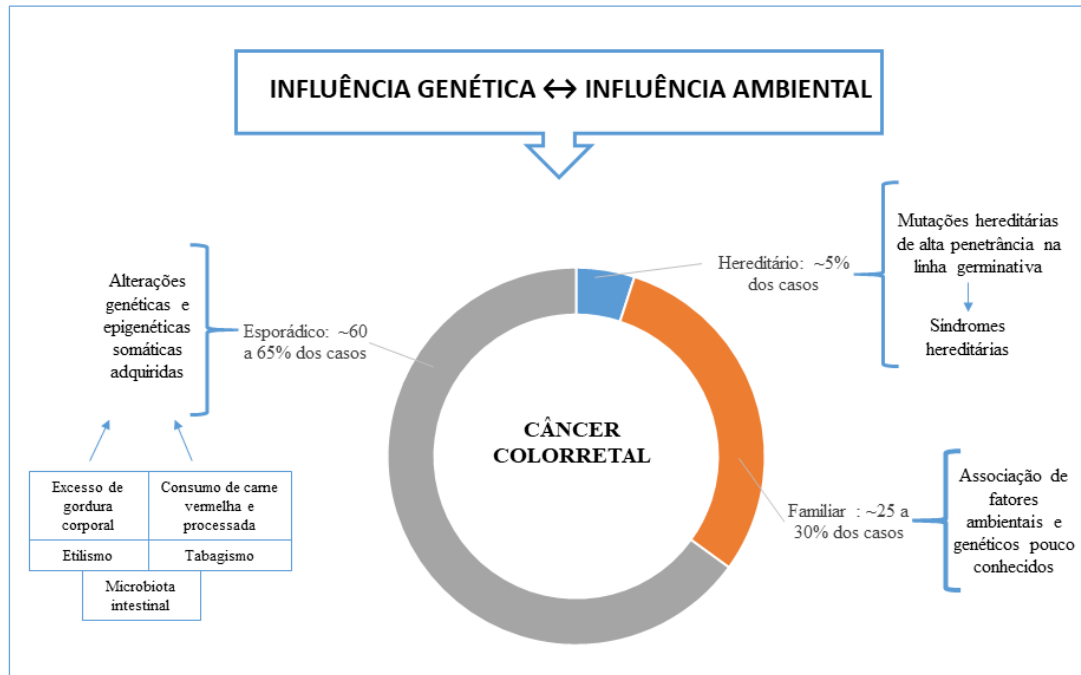
Por fim, a tendência global do comportamento do CCR para o ano de 2040 aponta que a incidência deve aumentar em 70%, isto representa cerca de 3,15 milhões de novos casos em 2040. Já a mortalidade praticamente dobrará, ocasionando 1,62 milhão de mortes. As estimativas também ressaltam que os homens permanecerão com maiores números de casos incidentes e mortes. E, de acordo com o IDH, as regiões com baixo e médio índice terão elevações expressivas nas suas taxas de incidência, mais de 102,6% e mais de 72,1%, respectivamente, bem como de mortalidades, mais de 103,5% e mais de 77%, comparada aos países com IDH muito alto, onde as taxas terão um aumento de mais de 35% para incidência e mais de 46,2% para mortalidade (IARC, 2020 ).

## **2.2 Etiologia do câncer colorretal: fatores genéticos e ambientais**

O CCR possui etiologia complexa e multifatorial, compreendendo interações entre fatores genéticos e ambientais (KUIPERS; GRADY; LIEBERMAN; SEUFFERLEIN *et al.*, 2015; MURPHY; MORENO; HUGHES; VODICKA *et al.*, 2019). Assim como outros tipos de cânceres, o CCR surge a partir de mutações genéticas específicas em oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados ao mecanismo de reparo do DNA. A origem da mutação, por sua vez, determina a classificação do CCR em hereditários, familiares e esporádicos (Figura 5) (MARMOL; SANCHEZ-DE-DIEGO; PRADILLA DIESTE; CERRADA *et al.*, 2017).

**Figura 5 - Etiologia do câncer colorretal.**





Fonte: Autora, 2021.

### 2.2.1 Câncer colorretal e a influência genética

Quase 35% da ocorrência de CCR são em virtude de fatores hereditários, sendo menos de 5% causados a partir de mutações hereditárias de alta penetrância, representadas por síndromes hereditárias bem descritas na literatura (BYRNE; TSIKITIS, 2018; JASPERSON; TUOHY; NEKLASON; BURT, 2010). A maioria destas síndromes tem início com uma mutação na linha germinativa em genes que atuam na instabilidade genética, proliferação celular ou na regulação do microambiente de nicho de cripta (MA; BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO *et al.*, 2018). As síndromes mais comuns são a síndrome de Lynch e a polipose adenomatosa familiar (PAF), seguidas por polipose associada ao homólogo MUTY, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de polipose juvenil, síndrome de tumor hamartoma PTEN e síndrome de polipose serrilhada (BYRNE; TSIKITIS, 2018; MA; BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO *et al.*, 2018).

A síndrome de Lynch é a mais frequente, com 50% a 80% de risco para desenvolver CCR e é responsável pela incidência de 2% a 4% de CCR na população em geral, diagnosticado geralmente aos 45 anos. Sua etiologia está associada a mutações autossômicas dominantes em genes de reparo da incompatibilidade do DNA (MMR), tais como MLH1 (*human mutL homolog 1*), a mutação mais prevalente, MSH2 (*human mutS homolog 2*), MSH6 (*human mutS homolog 6*) e PMS2 (*postmeiotic segregation increased 2*) (BYRNE; TSIKITIS, 2018; MA; BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO *et al.*, 2018).

A função alterada de genes com papel MMR causa prejuízo no reparo de erros de pareamento durante a replicação do DNA. Esses prejuízos, por sua vez, formam os microssatélites – sequências curtas de nucleotídeos repetitivos. Na síndrome de Lynch a mutação de MMR gera uma proteína alterada, enquanto no CCR esporádico, a alteração do gene leva a hipermetilação genética, propiciando a instabilidade de microssatélites (PETERS; BIEN; ZUBAIR, 2015; RASKOV; POMMERGAARD; BURCHARTH; ROSENBERG, 2014).

Em relação às síndromes de polipose, a PAF é a mais comum e a segunda causa mais frequente de CCR hereditário, respondendo por aproximadamente 1% de CCR na população, embora apresente 100% de risco para desenvolver o câncer, normalmente diagnosticado aos 40 anos (BYRNE; TSIKITIS, 2018; MA; BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO *et al.*, 2018). Esta síndrome apresenta herança autossômica dominante, caracterizada por mutação no gene APC (*adenomatous polyposis coli*), um gene supressor de tumor, cuja alteração gênica leva a níveis intracelulares mais altos de  $\beta$ -catenina, resultando na hiperativação da via de sinalização Wnt (*Wingless-type*), desencadeando a desregulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular (PETERS; BIEN; ZUBAIR, 2015; RASKOV; POMMERGAARD; BURCHARTH; ROSENBERG, 2014). Os indivíduos acometidos apresentam 100 ou mais adenomas colorretais ou entre 10 e 100 adenomas junto com a presença de história familiar, além de possíveis aparecimentos de manifestações extracolônicas (BYRNE; TSIKITIS, 2018; MA; BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO *et al.*, 2018).

Considerando ainda os casos de CCR atribuídos a fatores hereditários, 25 a 30% ocorrem sem a presença de uma síndrome conhecida, mas com relatos do CCR na família, sendo definido como CCR não-sindrômico ou CCR familiar (ARMELAO; DE PRETIS, 2014). As pessoas com história familiar de CCR apresentam um risco mais elevado de desenvolver a doença e a extensão do risco é ainda acentuada pelo número de parentes acometidos por essa neoplasia, no caso de parentes de primeiro ou segundo grau e a idade de diagnóstico do CCR nesses parentes (KASTRINOS; SAMADDER; BURT, 2020).

Uma metanálise com 46 estudos, sendo 41 caso-controle e 5 estudos de coorte, incluindo 906.981 indivíduos, concluiu que pessoas com história familiar de CCR em parentes de primeiro grau apresentam 1,87 vezes mais chances de desenvolver CCR em comparação com as pessoas sem história familiar (MEHRABAN FAR; ALSHAHRANI; YAGHOobi, 2019). As evidências sugerem que o CCR familiar ocorre a partir de alterações genéticas menos penetrantes, não totalmente elucidadas, porém mais comuns, em regiões cromossômicas contendo genes de suscetibilidade de baixa penetrância com efeitos aditivos para a

carcinogênese colorretal, e polimorfismos genéticos específicos, como *transforming growth factor beta* (TGF $\beta$ ), APC, selenoproteína P (SEPP1), N-acetil transferase 1 e 2 (NAT1 e NAT2) e glutathione-S transferase Mu (GSTM1) (JASPERSON; TUOHY; NEKLASON; BURT, 2010). Apesar disso, o desenvolvimento do CCR familiar está associado não somente a interações entre fatores genéticos e hereditários, mas também ambientais, por isso é considerado heterogêneo, isto é, acomete pacientes com síndromes não reconhecidas e pacientes com o tipo esporádico presente nas famílias (ARMELAO; DE PRETIS, 2014).

Já a maioria dos CCR, em torno de 60% a 65%, é de origem esporádica, sem a presença de síndrome hereditária ou história familiar associada, iniciados a partir de eventos genéticos somáticos adquiridos e epigenéticos, devido, sobretudo, a fatores de risco ambientais (ARAN; VICTORINO; THULER; FERREIRA, 2016; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019). O CCR esporádico é característico do envelhecimento, mais prevalente na prática clínica e geralmente surge de adenomas (CARETHERS; JUNG, 2015).

A tumorigênese colorretal acontece em quatro estágios contínuos: iniciação, promoção, progressão e metástase (KEUM; GIOVANNUCCI, 2019). Normalmente, este percurso inicia quando células epiteliais normais sofrem um evento genético e progride para formação de focos de criptas aberrantes que geralmente evoluem para pólipos, lesão precursora benigna, progredindo para pólipo avançado até a formação do CCR em estágio inicial a avançado. O percurso desde a iniciação com a formação das lesões precursoras até a progressão da doença dura décadas (CARETHERS; JUNG, 2015; DEKKER; TANIS; VLEUGELS; KASI *et al.*, 2019; KUIPERS; GRADY; LIEBERMAN; SEUFFERLEIN *et al.*, 2015) e é marcado pelo acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas, que levam a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressor de tumor, promovendo, desta forma, a diferenciação de células epiteliais normais para CCR, através das vias da carcinogênese colorretal, particularmente representadas pela sequência adenoma-carcinoma e a via serrilhada (DEKKER; TANIS; VLEUGELS; KASI *et al.*, 2019; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019; KUIPERS; GRADY; LIEBERMAN; SEUFFERLEIN *et al.*, 2015).

As alterações genéticas e epigenéticas que explicam, sobretudo, o CCR esporádico são diferenciadas em três principais vias de sinalização moleculares: a via de instabilidade cromossômica – via CIN; a via fenótipo metilador de ilhas CpG – via CIMP; e a via de instabilidade de microssatélites – via MSI (CARETHERS; JUNG, 2015; FISCHER; WALKER; ROBINSON; FRIZELLE *et al.*, 2019). A via CIN é mais característica em homens, pessoas mais velhas e CCR do lado esquerdo (FISCHER; WALKER; ROBINSON; FRIZELLE *et al.*, 2019). Além disso, está associada com a sequência adenoma-carcinoma, via clássica da

carcinogênese colorretal, onde representa 85% a 90% dos CCR esporádicos, caracterizada principalmente pela mutação no gene APC e sinalização Wnt, responsável pela proliferação e desenvolvimento do adenoma, ativação KRAS (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) que promove o crescimento e a perda da função Tp53 (proteína tumoral 53), gerando a progressão (CARETHERS; JUNG, 2015; DEKKER; TANIS; VLEUGELS; KASI *et al.*, 2019; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

Por outro lado, a via CIMP apesar de também característica em pessoas mais velhas é mais presente em mulheres e câncer no lado direito (FISCHER; WALKER; ROBINSON; FRIZELLE *et al.*, 2019). A via CIMP está relacionada com a via serrilhada, via alternativa, que apresentam como lesões precursoras pólipos serrilhados de onde originam 10% a 15% dos CCR esporádicos. As alterações iniciam com mutação no gene KRAS, que pode evoluir com a sinalização Wnt, metilação do gene MLH1 de alto grau e mutação BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*) (CARETHERS; JUNG, 2015; DEKKER; TANIS; VLEUGELS; KASI *et al.*, 2019; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

Por fim, a via MSI é a menos comum, acomete em sua maioria mulheres, pessoas jovens e desenvolve geralmente CCR do lado direito. As alterações dessa via podem culminar com a sequência adenoma-carcinoma ou via serrilhada. É caracterizada por mutações em APC, metilação de MLH1 e mutação BRAF. O CCR a partir da via MSI geralmente surge de adenomas serrilhados sésseis, devido a metilação de MLH1 e mutação BRAF (CARETHERS; JUNG, 2015; FISCHER; WALKER; ROBINSON; FRIZELLE *et al.*, 2019).

Outra via da morfogênese do CCR identificada é a inflamatória, onde o CCR se desenvolve a partir da inflamação crônica, como nas doenças inflamatórias intestinais (DII); no entanto, menos de 2% dos CCR surgem dela (KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

### 2.2.2 Câncer colorretal e a influência dos fatores ambientais

Em relação aos fatores de risco associados ao desenvolvimento do CCR esporádico, o relatório do *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR, 2018) concluiu que dentre os principais fatores de risco estão o excesso de gordura corporal, o consumo de carne vermelha e processada, e a ingestão de bebida alcoólica. Adicionalmente é apontado ainda o tabagismo e a microbiota intestinal (ALEXANDROV; JU; HAASE; VAN LOO *et al.*, 2016; WONG; YU, 2019).

#### 2.2.2.1 Excesso de gordura corporal

O excesso de gordura corporal é um dos fatores de risco mais associado ao aumento das chances de desenvolver o CCR (WCRF/AICR, 2018). Os estudos apontam que o excesso de peso e obesidade propicia um ambiente inflamatório e o tecido adiposo promove alterações metabólicas sistêmicas e endócrinas, caracterizadas pelo aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, mudança no perfil de adipocinas, anormalidades na sinalização da insulina – culminando com a resistência à insulina, hiperinsulinemia e aumento da síntese do fator de crescimento semelhante a insulina I (IGF1R) – e elevação dos hormônios sexuais. Estes fatores estão envolvidos com o estímulo à angiogênese, proliferação celular e redução da apoptose, contribuindo para o início e progressão da carcinogênese (GALLAGHER; LEROITH, 2015; MURPHY; JENAB; GUNTER, 2018; PARK; MORLEY; KIM; CLEGG *et al.*, 2014).

#### 2.2.2.2 Fatores dietéticos: consumo de carne vermelha e processada

Uma atualização da revisão sistemática e metanálise do Projeto de Atualização Contínua do *World Cancer Research Fund International* (WCRF-CUP), incluindo 111 estudos de coorte prospectivos, notou que a elevação do risco para CCR está associada ao aumento da ingestão de carne vermelha e processada e bebidas alcoólicas, com um aumento de 12% (RR: 1,12, IC de 95% = 1,04-1,21) no risco de CCR para cada adição de 100g/dia no consumo de carnes e aumento de 7% (RR: 1,07, IC 95% = 1,05-1,09) no risco a partir da adição de 10g/dia na ingestão de álcool (VIEIRA; ABAR; CHAN; VINGELIENE *et al.*, 2017). Os mecanismos mais descritos, que explicam a relação entre o consumo de carne vermelha e processada e o risco de CCR, estão relacionados à presença de compostos cancerígenos nessas carnes, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas heterocíclicas, resultado do cozimento, e moléculas nitrosil-heme. Estas atuam na formação de compostos N-nitrosos, aumentando a N-nitrosação, estresse oxidativo, peroxidação lipídica e citotoxicidade no epitélio intestinal (DEMEYER; MERTENS; DE SMET; ULENS, 2016; HAMMERLING; BERGMAN LAURILA; GRAFSTROM; ILBACK, 2016; JEYAKUMAR; DISSABANDARA; GOPALAN, 2017). Além disso, moléculas heme ou metabólitos alimentares estimulam a proliferação do epitélio e aumentam a resposta inflamatória (HAMMERLING; BERGMAN LAURILA; GRAFSTROM; ILBACK, 2016).

#### 2.2.2.3 Etilismo e tabagismo

A carcinogênese decorrente do consumo de álcool tem sido relacionada, principalmente, ao acetaldeído – produto resultante da metabolização do etanol e importante carcinógeno –, estresse oxidativo – gerado a partir da oxidação do etanol –, e alterações epigenéticas, como a

metilação defeituosa do DNA (NA; LEE, 2017; VARELA-REY; WOODHOO; MARTINEZ-CHANTAR; MATO *et al.*, 2013). Outros mecanismos moleculares implicados na carcinogênese colorretal são a maior formação de acetaldeído pela microbiota intestinal e polimorfismo enzimático, aumento dos danos teciduais e permeabilidade intestinal, facilitando a suscetibilidade da mucosa a carcinógenos, ampliação da inflamação da mucosa intestinal e formação de adutos de DNA (NA; LEE, 2017; ROSSI; JAHANZAIB ANWAR; USMAN; KESHAVARZIAN *et al.*, 2018).

O tabagismo também é um fator de risco conhecido na etiologia do CCR. Os carcinógenos do tabaco estão envolvidos em alterações genéticas e epigenéticas, em função dos danos ao DNA e mutações somáticas (ALEXANDROV; JU; HAASE; VAN LOO *et al.*, 2016; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019). Tem sido relatado que vias moleculares da carcinogênese colorretal, como mutação BRAF, mutação p53 e tumores com MSI e CIMP altos são induzidas pelo tabagismo (FAGUNWA; LOUGHREY; COLEMAN, 2017). Botteri *et al.* (2020) apresentaram em sua metanálise que o risco relativo para CCR em fumantes e ex-fumantes foi de 1,14 e 1,17, respectivamente, comparado a pessoas que nunca fumaram; observaram também que a intensidade e duração do tabagismo elevam o risco de CCR, ao passo que a cessação reduz (BOTTERI; BORRONI; SLOAN; BAGNARDI *et al.*, 2020).

#### 2.2.2.4 Microbiota intestinal e o CCR

Além dos fatores de risco mais conhecidos, nos últimos anos, pesquisadores têm aumentado o interesse no estudo da relação entre a microbiota intestinal e doenças intestinais, incluindo o CCR, e de possíveis aplicações clínicas para prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças (SAUS; IRAOLA-GUZMAN; WILLIS; BRUNET-VEGA *et al.*, 2019; WONG; YU, 2019).

A microbiota intestinal é composta por cerca de 100 trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários (HONDA; LITTMAN, 2012). Os benefícios para a saúde humana são decorrentes da relação simbiótica mantida entre o hospedeiro e a microbiota (NISHIDA; INOUE; INATOMI; BAMBA *et al.*, 2018). Uma relação saudável e de tolerância é devida a alguns mecanismos imunológicos, que incluem a secreção de muco, imunoglobulina A (IgA) e peptídeos antimicrobianos, onde promovem uma adaptação e evitam o contato direto da microbiota com o epitélio intestinal (GRIGG; SONNENBERG, 2017). No entanto, fatores como alimentação, uso de medicamentos, ambiente, mucosa intestinal, sistema imunológico, doenças e a própria microbiota, promovem alterações naturais nesses microrganismos que podem também desviar para um estado de disbiose (BARKO;

MCMICHAEL; SWANSON; WILLIAMS, 2018; WEISS; HENNET, 2017). Notadamente, estudos têm evidenciado que fatores de risco ambientais relacionados ao CCR influenciam alterações específicas na microbiota (SAUS; IRAOLA-GUZMAN; WILLIS; BRUNET-VEGA *et al.*, 2019; SONG; CHAN; SUN, 2020).

A disbiose é definida por mudanças na composição da microbiota, caracterizada por redução na diversidade e aumento de táxons bacterianos inerentes, bem como a ocorrência de processo inflamatório a nível intestinal e sistêmico e alterações no metabolismo (BARKO; MCMICHAEL; SWANSON; WILLIAMS, 2018; WEISS; HENNET, 2017). Sendo assim, a disbiose pode desencadear um estado inflamatório crônico e a geração de metabólitos carcinogênicos (SONG; CHAN; SUN, 2020) através da ativação de vias de sinalização inflamatórias e receptores de reconhecimento padrão; produção de compostos pró-carcinogênicos a partir do metabolismo microbiano de constituintes da dieta como, por exemplo, ácidos biliares secundários e compostos nitrogenados; produção de genotoxinas e outros fatores de virulência; e geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), diretamente pela microbiota ou por meio da inflamação (GAGNIERE; RAISCH; VEZIAN; BARNICH *et al.*, 2016; WONG; YU, 2019).

Adicionalmente, um mecanismo bem aceito sugere que bactérias pró-carcinogênicas, também denominadas de bactérias condutoras, causam danos ao DNA nas células epiteliais pela produção de substâncias genotóxicas, induzindo inflamação e tumorigênese, propiciando a proliferação de bactérias oportunistas / passageiras que auxiliam na progressão do tumor e carcinogênese colorretal (SAUS; IRAOLA-GUZMAN; WILLIS; BRUNET-VEGA *et al.*, 2019; WONG; YU, 2019). As espécies bacterianas mais relatadas no CCR são: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus bovis* (GAGNIERE; RAISCH; VEZIAN; BARNICH *et al.*, 2016; SONG; CHAN; SUN, 2020).

### **2.3 Prevenção do câncer colorretal**

A redução da incidência e mortalidade do CCR pode ser alcançada a partir da adoção de diferentes estratégias de prevenção, que incluem a redução dos fatores de risco e adesão às recomendações de estilo de vida saudável – prevenção primária; e, o rastreamento do CCR, a fim de detectar precocemente o câncer ou lesões pré-neoplásicas – prevenção secundária. Além dessas estratégias preventivas, também é conhecida a prevenção terciária, no entanto visando medidas para melhora do prognóstico e qualidade de vida no tratamento de pacientes com CCR (BRENNER; CHEN, 2018; RONCUCCI; MARIANI, 2015; SKYRUD; MYKLEBUST; BRAY; ERIKSEN *et al.*, 2017).

### 2.3.1 Prevenção primária

A prevenção primária objetiva não apenas a redução de fatores de risco, mas também estimula a adoção de um estilo de vida saudável, especialmente de medidas relacionadas com a proteção do CCR (BRENNER; CHEN, 2018).

De acordo com o relatório do *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR, 2018) a atividade física, consumo de fibras dietéticas, grãos integrais, laticínios e cálcio são considerados fatores de proteção para o CCR. Um estudo multicêntrico de caso controle no Marrocos, envolvendo 1.516 pacientes com CCR e 1.516 controles, cujo objetivo era avaliar a associação entre a adesão às recomendações do WCRF/AICR e o risco de CCR entre adultos, observou que aqueles que apresentaram uma pontuação de adesão mais elevada, comparativamente aos que obtiveram menor escore, possuíam um risco significativamente reduzido para câncer de cólon ( $OR_A=0,63$ , IC 95% 0,53–0,76); câncer retal ( $OR_A=0,52$ , IC 95% 0,43–0,63) e CCR geral ( $OR_A=0,58$ , IC 95% 0,51–0,66). A partir desses achados, os autores concluíram que os participantes que relataram um estilo de vida mais próximos às recomendações do WCRF/AICR apresentavam um risco 42% menor de desenvolverem CCR (EL KINANY; HUYBRECHTS; KAMPMAN; BOUDOUAYA *et al.*, 2019).

Segundo as diretrizes da *American Cancer Society* (ACS) para Dieta e Atividade Física para Prevenção do Câncer, diretrizes que corroboram as orientações da WCRF/AICR, é recomendado: manter o peso dentro de uma faixa saudável; praticar atividade física – para adultos uma atividade física de 150-300 minutos de intensidade moderada ou 75-150 minutos de atividade vigorosa a cada semana (ou uma combinação das duas atividades), sendo um fator positivo na prevenção do câncer atingir ou ultrapassar o limite superior de 300 minutos; seguir um padrão alimentar saudável, que inclui diversidade de vegetais, frutas, grãos integrais e limitar o consumo de carnes vermelhas e processadas, bebidas açucaradas, alimentos ultraprocessados e grãos refinados; bem como evitar bebidas alcoólicas (ROCK; THOMSON; GANSLER; GAPSTUR *et al.*, 2020).

Desta forma, muitos estudos têm se concentrado em pesquisar o papel desses fatores na redução do risco de câncer, particularmente o CCR. A atividade física, por exemplo, certamente contribui na manutenção do peso corporal saudável (KERR; ANDERSON; LIPPMAN, 2017). Embora os mecanismos biológicos não estejam completamente elucidados, acredita-se que, além disso, a atividade física diminui a adiposidade visceral, favorecendo na redução dos mediadores dos cânceres relacionados com a obesidade (GIOVANNUCCI, 2018).



Ballard-Barbash *et al.* (2012) em sua revisão sistemática observaram, a partir dos resultados de 11 ensaios clínicos randomizados (ECR), que o exercício físico pode causar alterações favoráveis no nível de insulina circulante, bem como nas vias relacionadas a este hormônio e aos processos inflamatório e imunológico (BALLARD-BARBASH; FRIEDENREICH; COURNEYA; SIDDIQI *et al.*, 2012). Adicionalmente, em relação ao câncer digestivo, a atividade física propicia a motilidade intestinal, diminuindo o tempo de contato do trato digestivo com produtos carcinogênicos (XIE; YOU; HUANG; GUAN *et al.*, 2021). Nesse contexto, algumas metanálises vêm confirmando que a atividade física está associada a um menor risco de CCR nos indivíduos mais fisicamente ativos em relação aos menos ativos (BOYLE; KEEGEL; BULL; HEYWORTH *et al.*, 2012; XIE; YOU; HUANG; GUAN *et al.*, 2021). Uma metanálise de 47 estudos prospectivos e caso-controle para avaliar a influência da atividade física nos vários tipos de câncer do sistema digestivo revelou uma redução de 23% no risco para CCR (RR = 0,77; IC 95%: 0,69-0,85) em indivíduos com níveis de atividade física mais elevada em comparação aos indivíduos com baixos níveis (XIE; YOU; HUANG; GUAN *et al.*, 2021).

Sobre os aspectos alimentares na prevenção do câncer, percebe-se um movimento crescente entre os pesquisadores nas investigações de padrões alimentares, contrariamente a nutrientes individuais e compostos bioativos, uma vez que esses padrões consideram a sinergia entre os componentes dietéticos e os benefícios provenientes para reduzir o risco de câncer, além de refletirem a realidade da alimentação das pessoas (ROCK; THOMSON; GANSLER; GAPSTUR *et al.*, 2020). Portanto, diversos estudos indicam o papel protetor de padrão alimentar saudável, baseado principalmente em frutas e vegetais, na redução do risco de câncer, como pode ser confirmado por algumas metanálises (GARCIA-LARSEN; MORTON; NORAT; MOREIRA *et al.*, 2019; GROSSO; BELLA; GODOS; SCIACCA *et al.*, 2017). Especificamente em relação ao CCR, uma metanálise incluindo 28 artigos de estudos observacionais confirma que padrões dietéticos ocidentais (caracterizado por carnes e alimentos processados) estão associados a um maior risco de CCR (RR=1,25; IC 95%: 1,11 - 1,40), enquanto um padrão dietético prudente/saudável associa-se a um menor risco (RR=0,81; IC 95% 0,73 - 0,91) (GARCIA-LARSEN; MORTON; NORAT; MOREIRA *et al.*, 2019).

Os mecanismos subjacentes à associação entre padrões alimentares saudáveis e menor risco de câncer estão relacionados à composição nutricional adequada da alimentação e funcionalidades dos seus componentes. Por exemplo, as dietas ricas em frutas, vegetais e grãos integrais apresentam dentre vários compostos, antioxidantes e fibras dietéticas (GIACOSA; BARALE; BAVARESCO; GATENBY *et al.*, 2013; GROSSO; BELLA; GODOS; SCIACCA

*et al.*, 2017) que, por sua vez, podem prevenir o desenvolvimento do CCR a partir da geração de ácidos graxos de cadeia curta, os quais têm atividade fisiológica, anti-inflamatória e antineoplásica. Complementarmente, as fibras também contribuírem para a diversidade da microbiota intestinal (MANN; SIDHU; GOWIN, 2020).

Portanto, modificar os hábitos de vida é essencial para a prevenção do CCR, sobretudo a partir da adesão a um estilo de vida saudável. Nesse contexto, um estudo de caso controle desenvolvido na Alemanha recrutou 4.092 pacientes com CRC e 3.032 indivíduos sem a doença, entre 2003 e 2014, e estabeleceu um escore de estilo de vida saudável que variou de 0 (menos saudável) a 5 (mais saudável) considerando 5 fatores modificáveis: tabagismo, consumo de álcool, dieta, atividade física e gordura corporal. Como resultados, os autores identificaram que os participantes com maior pontuação (2 - 5), apresentaram menor risco de CCR ( $p < 0,0001$ ) quando comparados àqueles com pontuação baixa (0 ou 1). Outro achado interessante desse estudo foi que a cada item adicionado ao estilo de vida saudável, havia uma redução de 23% no risco do surgimento do CCR. Adicionalmente, os autores concluíram que não aderir a todos os fatores de estilo de vida saudável presentes nesse inquérito, poderia resultar em 45% (IC 95%: 35-53%) dos casos totais de CCR (CARR; WEIGL; JANSEN; WALTER *et al.*, 2018).

Acrescenta-se a essa ação preventiva para o surgimento do câncer a relação inversa entre a maior adesão às recomendações de estilo de vida das diretrizes para prevenção do câncer e o aparecimento de múltiplas lesões colorretais precursoras. Kohler *et al.* (2018) analisou dados autorrelatados sobre o estilo de vida de 1.357 indivíduos e observaram que os participantes que possuíam adesão moderada e alta às diretrizes da ACS tinham uma probabilidade significativamente reduzida de terem três ou mais adenomas (OR = 0,67, IC de 95%: 0,46–0,99; OR = 0,50, IC 95%: 0,31–0,81, respectivamente) em comparação aos participantes menos aderentes ( $p = 0,005$ ) (KOHLEH; HARRIS; OREN; ROE *et al.*, 2018).

Desta forma, estratégias para a redução dos fatores de risco e adesão a um estilo de vida saudável são essenciais para a prevenção do CCR e causarão impactos positivos na saúde pública, visto que estes fatores de risco são compartilhados por outras doenças crônicas, da mesma forma que os benefícios de hábitos saudáveis se estendem, de modo geral, à prevenção de doenças (BRENNER; CHEN, 2018; CARR; WEIGL; JANSEN; WALTER *et al.*, 2018). O papel da prevenção primária vai além das ações individuais de prevenção; seus resultados respaldam para a construção de políticas. Sendo assim, é necessário o envolvimento das organizações públicas, privadas e comunitárias nos níveis nacional, estadual e local a fim de desenvolver e implementar políticas que permitam, por exemplo, maior acesso à alimentação

saudável; à prática de atividade física, de forma segura; e o acesso limitado a bebidas alcoólicas para todos os indivíduos, conforme orienta a diretriz da ACS (CARR; WEIGL; JANSEN; WALTER *et al.*, 2018; ROCK; THOMSON; GANSLER; GAPSTUR *et al.*, 2020).

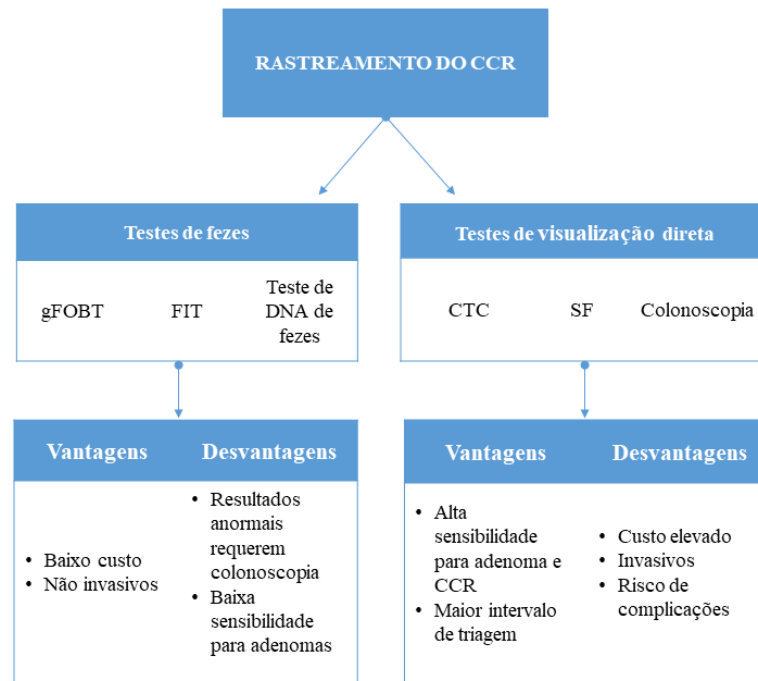
### 2.3.2 Prevenção secundária

Considerando o longo percurso até o desenvolvimento do CCR, há também a possibilidade de prevenção secundária, que diz respeito ao rastreamento do CCR, a fim de diagnosticar precocemente o câncer ou lesões precursoras, a partir da triagem em grupos de médio ou alto risco para a doença. São considerados de médio risco aqueles que não apresentam diagnóstico anterior de CCR, pólipos adenomatosos ou doença inflamatória intestinal; e não possuem diagnóstico pessoal ou história familiar de doenças genéticas conhecidas, a exemplo das síndromes hereditárias que implicam no desenvolvimento de CCR (BRENNER; CHEN, 2018; FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021; RONCUCCI; MARIANI, 2015).

As recomendações atualizadas da *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) para o rastreamento do CCR (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021) permanece orientando que o rastreamento de pessoas de risco médio seja de 50 a 75 anos de idade (Recomendação A), embora esta atualização também refira o rastreamento a partir dos 45 anos (Recomendação B) e permanece com as mesmas recomendações para pessoas de 76 a 85 anos – na qual, o rastreamento deve partir de uma escolha individualizada entre o profissional e o paciente (Recomendação C) e descontinuado após os 85 anos. Outras organizações que também publicaram diretrizes sobre o rastreamento do CCR concordam que a população de risco médio na faixa etária entre 50 a 75 anos deve ser rastreada, no entanto, algumas diferem na idade mínima para iniciar a triagem (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021; QASEEM; CRANDALL; MUSTAFA; HICKS *et al.*, 2019; WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018). A ACS, por exemplo, diminuiu de 50 para 45 anos a idade para iniciar o rastreamento em indivíduos de médio risco, devido à elevação da incidência de CCR em pessoas mais jovens (WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018).

Diversas opções de exames para o rastreamento do CCR estão disponíveis, com suas potencialidades e limitações (Figura 6) (LADABAUM; DOMINITZ; KAHN; SCHOEN, 2020).

**Figura 6 - Vantagens e desvantagens de exames para o rastreamento do câncer colorretal.**



Legenda: CCR, câncer colorretal; CTC, colonografia tomográfica computadorizada; FIT, teste imunoquímico fecal; gFOBT, teste de sangue oculto nas fezes guaiaco; SF, sigmoidoscopia flexível.

Fonte: Autora, 2021.

A ACS, assim como a USPSTF, recomenda que essa triagem seja realizada através de exames de fezes de alta sensibilidade ou exame visual e sugere que todos os resultados positivos a partir de exames não colonoscópicos sejam avaliados posteriormente com exame de colonoscopia (WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018). Os testes de fezes compreendem o teste de sangue oculto nas fezes guaiaco de alta sensibilidade (gFOBT), o teste imunoquímico fecal (FIT) e o teste de DNA. Já os testes de visualização direta abrangem a colonoscopia, colonografia tomográfica computadorizada (CTC) e a sigmoidoscopia flexível (SF) (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021). Assim como nas recomendações da ACS, os resultados alterados dos testes de fezes e a partir dos exames de sigmoidoscopia e colonografia exige avaliação complementar por meio do acompanhamento por colonoscopia (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021).

Os testes de fezes são de baixo custo, não invasivos, rápidos, apresentam a vantagem de poderem ser feitos em casa, com a amostra enviada posteriormente ao laboratório, e devem ser realizados anualmente, exceto o teste de DNA nas fezes que é recomendado realizar com frequência trienal (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021; WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018). Contudo, especialmente o gFOBT e o FIT cujo objetivo é detectar sangramento oculto, possuem baixa sensibilidade para identificar adenomas, visto que estas lesões geralmente não sangram (HADJIPETROU; ANYFANTAKIS;

GALANAKIS; KASTANAKIS *et al.*, 2017; SHAUKAT; KAHİ; BURKE; RABENECK *et al.*, 2021). O FIT é uma alternativa promissora substituta ao gFOBT e que tem sido mais aceito pela população (GUO; DE BRABANDER; FRANCA; CANDEUR *et al.*, 2020; VART; BANZI; MINOZZI, 2012), visto que utiliza apenas uma amostra fecal e não é necessário restrição alimentar e medicamentosa (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021; WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018). Considerando as vantagens do FIT, a *Multi-Society Task Force* dos Estados Unidos (EUA) recomenda seu uso em substituição ao gFOBT (ROBERTSON; LEE; BOLAND; DOMINITZ *et al.*, 2017). Já o teste de DNA de fezes, comparado ao FIT, detecta mais casos de CCR, embora tenha mais resultados falsos positivos, uma vez que apresenta sensibilidade superior e especificidade inferior ao FIT (IMPERIALE; RANSOHOFF; ITZKOWITZ; LEVIN *et al.*, 2014).

Os testes de visualização direta, por sua vez, possuem alta sensibilidade para a detecção de adenoma e CCR, pois permitem a visualização interior do cólon e reto. Além desse benefício, estes testes apresentam maiores intervalos de triagem (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021; SHAUKAT; KAHİ; BURKE; RABENECK *et al.*, 2021). A colonografia e a sigmoidoscopia são recomendados para triagem a cada cinco anos, e a colonoscopia com intervalo de dez anos (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021). Dentre as limitações, os exames visuais são de custo elevado, invasivo e apresentam risco de complicações (FORCE; DAVIDSON; BARRY; MANGIONE *et al.*, 2021; ISSA; NOUREDDINE, 2017; WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018). Entretanto, dentre todos os exames, a colonoscopia é recomendada após resultados alterados de outros testes e se destaca pelo seu papel diagnóstico e terapêutico, sendo considerado o exame padrão-ouro para o rastreamento e vigilância do CCR (CHUNG; HAKIM; SIDDIQUI; CASH, 2020; SHAUKAT; KAHİ; BURKE; RABENECK *et al.*, 2021; WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018).

Diante disso, diversos estudos têm avaliado a eficácia dos testes de triagem na redução da incidência e mortalidade por CCR (ATKIN; WOOLDRAGE; PARKIN; KRALJ-HANS *et al.*, 2017; DOUBENI; CORLEY; QUINN; JENSEN *et al.*, 2018; HOLME; LOBERG; KALAGER; BRETTHAUER *et al.*, 2018; MILLER; PINSKY; SCHOEN; PROROK *et al.*, 2019). A triagem por colonoscopia, por exemplo, comparativamente a nenhum rastreamento endoscópico, reduziu a incidência e mortalidade por CCR em mais de 65% (BRENNER; STOCK; HOFFMEISTER, 2014; DOUBENI; CORLEY; QUINN; JENSEN *et al.*, 2018). Mais informações sobre os testes de triagem podem ser visualizadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características de testes de triagem do câncer colorretal.

Testes	Descrição	Vantagens	Limitações	Frequência	Evidências de eficácia	Outras considerações
<b>Testes de fezes</b>						
<b>gFOBT de alta sensibilidade<sup>1; 2</sup></b>	A detecção do sangue acontece por uma reação química através da peroxidase do heme <sup>4</sup>	Pode ser realizado em casa <sup>1; 2</sup> Baixo custo <sup>1</sup> Não é necessário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparo intestinal<sup>2</sup></li> <li>• Sedação<sup>2</sup></li> <li>• Anestesia<sup>2</sup></li> </ul>	Resultados alterados exigem colonoscopia de avaliação <sup>1; 2</sup> Baixa sensibilidade para detectar adenoma avançado <sup>1</sup> É necessário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restrição alimentar e medicamentosa<sup>1; 2</sup></li> <li>• Várias amostras fecais<sup>1; 2</sup></li> <li>• Boa adesão anualmente<sup>2</sup></li> </ul>	Anual <sup>1; 2</sup>	Redução da incidência e mortalidade do CCR <sup>1; 2</sup>	Maior taxa de falso positivo em comparação ao FIT <sup>1</sup>
<b>FIT<sup>1; 2; 3</sup></b>	A detecção do sangue é através de um anticorpo contra a hemoglobina humana <sup>4; 5</sup>	Pode ser realizado em casa <sup>1; 2; 3</sup> Baixo custo <sup>1</sup> Utiliza uma amostra fecal <sup>1; 2</sup> Não é necessário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparo intestinal<sup>2</sup></li> <li>• Sedação<sup>2</sup></li> <li>• Anestesia<sup>2</sup></li> </ul>	Resultados alterados exigem colonoscopia de avaliação <sup>1; 2; 3</sup> Repetição anual <sup>3</sup> Baixa sensibilidade para detectar adenoma avançado <sup>1; 3</sup>	Anual <sup>1; 2</sup>	Reduz a mortalidade do CCR <sup>2</sup>	Desempenho semelhante ou superior ao gFOBT de alta sensibilidade <sup>1</sup> Recomendado em substituição ao gFOBT <sup>6</sup>



Testes	Descrição	Vantagens	Limitações	Frequência	Evidências de eficácia	Outras considerações
<b>CTC</b> <sup>1; 2; 3</sup>	É interpretado por meio de imagens de raio-X do cólon insuflado processadas em um software para ilustrar o cólon de forma bidimensional ou tridimensional <sup>8; 9</sup>	Baixa exposição a radiação <sup>1</sup> Menos invasivo em relação à colonoscopia <sup>3</sup> Apresenta menor risco de complicações em relação a colonoscopia <sup>3</sup> Não é necessário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedação<sup>2; 3</sup></li> <li>• Anestesia<sup>2</sup></li> </ul>	Resultados alterados exigem colonoscopia de avaliação <sup>1; 2; 3</sup> É necessário preparação intestinal <sup>1; 2; 3</sup> Custo elevado <sup>1</sup>	Intervalo de 5 anos <sup>1; 2</sup>	Não apresenta evidência direta avaliando o efeito na mortalidade do CCR <sup>2</sup> Sensibilidade e especificidade para CCR e adenomas comparáveis a colonoscopia <sup>1</sup> Sensibilidade de 90 a 100% para detectar CCR <sup>3</sup>	Normalmente é optado após colonoscopia incompleta e para pessoas com alto risco de complicações relacionadas a colonoscopia <sup>9</sup>
<b>SF</b> <sup>1; 2; 3</sup>	Visualiza diretamente o reto até o cólon descendente através de uma câmera <sup>9</sup>	Menos invasivo em relação a colonoscopia <sup>3</sup> Apresenta menor risco de complicações em relação a colonoscopia <sup>3</sup>	Resultados alterados exigem colonoscopia de avaliação <sup>1; 2; 3</sup> Risco de sangramento <sup>2</sup> Risco de perfuração <sup>2</sup> Necessita de preparação intestinal <sup>1; 3</sup> Não visualiza o cólon proximal <sup>1</sup>	Intervalo de 5 anos <sup>1; 2</sup>	Apresenta sensibilidade de 90 a 100% para detectar CCR distal <sup>3</sup> Reduz a incidência mortalidade do CCR <sup>1; 2; 10</sup>	A USPSTF <sup>2</sup> recomenda SF a cada 10 anos, acompanhada de FIT anualmente



Testes	Descrição	Vantagens	Limitações	Frequência	Evidências de eficácia	Outras considerações
<b>Colonoscopia</b> <sup>1; 2; 3</sup>	Visualiza diretamente o intestino grosso	Apresenta papel diagnóstico e terapêutico <sup>2; 3</sup> Possibilita polipectomia <sup>1</sup> Detecção precoce de CCR e pólipos <sup>1; 3</sup> Maior intervalo para nova triagem <sup>2; 3</sup>	Risco de sangramento <sup>1; 2</sup> Risco de perfuração <sup>1; 2</sup> Pode apresentar complicações cardiopulmonares da anestesia <sup>1</sup> Custo mais elevado <sup>1</sup> A eficácia do exame também depende do profissional <sup>3</sup> É necessário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação intestinal<sup>1; 2; 3</sup></li> <li>• Anestesia<sup>2</sup></li> <li>• Sedação<sup>2</sup></li> </ul>	Intervalo de 10 anos <sup>1; 2</sup>	Taxa de detecção de 100% para CCR <sup>3</sup> Reduz a mortalidade do CCR <sup>2</sup> Reduz a incidência em 69% e mortalidade em 68% do CCR <sup>11</sup>	Recomendada após resultados alterados de outros exames <sup>1; 2</sup> É considerado o exame padrão-ouro para o rastreamento e vigilância do CCR <sup>8</sup> A colonoscopia e o FIT são os principais testes de triagem do CCR <sup>3</sup>

Legenda: CCR, câncer colorretal; CTC, colonografia tomográfica computadorizada; EUA, Estados Unidos; FDA, *Food and Drug Administration*; FIT, teste imunoquímico fecal; gFOBT, teste de sangue oculto nas fezes guaico; SF, sigmoidoscopia flexível; USPSTF, *United States Preventive Services Task Force*.

Referências: <sup>1</sup>American Cancer Society (2018); <sup>2</sup>United States Preventive Services Task Force (2021); <sup>3</sup>American College of Gastroenterology (2021); <sup>4</sup>Issa; Nouredine (2017); <sup>5</sup>Hadjipetrou et al. (2017); <sup>6</sup>Robertson et al. (2017); <sup>7</sup>Imperiale et al. (2014); <sup>8</sup>Chung et al. (2020); <sup>9</sup>Ladabaum et al. (2020); <sup>10</sup>Atkin et al. (2017); <sup>11</sup>Brenner et al. (2014).

Conforme mencionado, além de reduzir a incidência e mortalidade do CCR, a implementação de estratégias de rastreamento apresentam melhores custo-benefício em relação a não realizar triagem da população. Ran *et al.* (2019) conduziram uma revisão sistemática que incluiu 33 estudos realizados nos EUA, Canadá, Austrália, Ásia e Europa, com o objetivo de avaliação da relação custo-eficácia das estratégias de rastreio do CCR. Os resultados foram favoráveis para as estratégias de rastreamento comuns (gFOBT anual e bienal, FIT anual e bienal, sigmoidoscopia flexível com intervalo de 5 anos e colonoscopia de 10 anos), em comparação a nenhuma triagem. E, particularmente nos EUA, a colonoscopia apresentou uma relação custo-benefício ideal. Dentre as modalidades de rastreio mais atuais (CTC, teste de DNA de fezes, endoscopia por cápsula), a colonografia mostrou melhor custo-eficácia em relação à ausência de triagem (RAN; CHENG; MISSELWITZ; BRENNER *et al.*, 2019).

Entretanto, a eficácia do rastreamento depende de muitos fatores, principalmente, da adesão dos pacientes, eficácia dos testes, acompanhamento e tratamento após resultados alterados (KAMINSKI; ROBERTSON; SENORE; REX, 2020; LADABAUM; DOMINITZ; KAHN; SCHOEN, 2020). A adesão é uma tarefa desafiadora, visto que a decisão de participar da triagem é pessoal, fundamentada no conhecimento informado acerca do rastreamento (LADABAUM; DOMINITZ; KAHN; SCHOEN, 2020). Com isso, programas de triagem organizados para rastreamento do CCR estão sendo adotados em vários países, apresentando vantagens comparativamente a triagens oportunistas, tais como maior adesão, melhores taxas de triagem e avaliação do acompanhamento (KAMINSKI; ROBERTSON; SENORE; REX, 2020; LADABAUM; DOMINITZ; KAHN; SCHOEN, 2020).

Um estudo de base populacional comparou as taxas de triagem, incidência e mortalidade por CCR do ano 2000, quando o rastreamento era oportunista e baseado em gFOBT e sigmoidoscopia flexível, até 2015, quando já tinha sido implementado um programa de rastreamento. Os resultados mostraram que a implementação de um programa de triagem organizado, com FIT anual e colonoscopia oportunista, aumentou a participação da população no rastreamento de 38,9% em 2000 para 82,7% em 2015 ( $p < 0,01$ ), consequentemente reduzindo, entre os anos 2000 e 2015, em 25,5% [95,8 para 71,4 casos / 100.000 ( $P < 0,01$ )] a incidência do CCR e em 52,4% [30,9 para 14,7 mortes / 100.000 ( $P < 0,01$ )] sua prevalência. Além disso, a taxa de avaliação por colonoscopia em 6 meses depois de um FIT positivo se elevou de 41,1% para 83,1% (LEVIN; CORLEY; JENSEN; SCHOTTINGER *et al.*, 2018).

Contudo, antes de implementar um programa de rastreamento local é importante avaliar a carga do CCR sobre as demais doenças e a capacidade de tratamento apropriado. Os aspectos básicos para um programa de triagem organizado incluem o convite à população-alvo definida,

acompanhamento das pessoas com resultados alterados na triagem e otimização da qualidade de todas as etapas da triagem (SCHREUDERS; RUCO; RABENECK; SCHOEN *et al.*, 2015). Muitos países têm implementado programas de triagem organizados, de forma mais pronunciada os países ocidentais, com maiores recursos e taxa de incidência mais elevada do CCR. Na Europa, por exemplo, 24 programas foram criados em 2015, abrangendo a maioria dos países (SCHREUDERS; RUCO; RABENECK; SCHOEN *et al.*, 2015). Embora os programas de triagem organizados tenham se propagado em diversas regiões, muitos países da América Central, América do Sul, Oriente Médio e África ainda não implementaram, isto se deve, provavelmente, aos recursos financeiros disponíveis, ausência de infraestrutura necessária e organização dos sistemas de saúde (DOMINGUEZ; BIERRENBACH, 2020; NAVARRO; NICOLAS; FERRANDEZ; LANAS, 2017). No Brasil, por exemplo, não existe programas organizados de rastreamento do CCR, a nível populacional e nacional (DOMINGUEZ; BIERRENBACH, 2020; GUIMARAES; MANTUAN; DE OLIVEIRA; JUNIOR *et al.*, 2021; PEREZ; PROSCURSHIM; JULIÃO; PICOLO *et al.*, 2008).

Diante disso, esses dados deixam evidente que o rastreamento do CCR é uma medida de prevenção promissora e, atualmente, é a alternativa mais efetiva para a redução da mortalidade do CCR (LADABAUM; DOMINITZ; KAHN; SCHOEN, 2020), sobretudo nos países que implementaram programas de triagem organizados, refletindo em reduções acentuadas na incidência e mortalidade pela doença (BRENNER; CHEN, 2018; WOLF; FONTHAM; CHURCH; FLOWERS *et al.*, 2018).

### 2.3.3 Prevenção terciária

A prevenção terciária refere-se a estratégias para melhora do prognóstico e qualidade de vida de pacientes em tratamento do CCR (BRENNER; CHEN, 2018; GU; LI, 2020). Dentre as estratégias, a mudança no estilo de vida associada ao risco da doença e a quimioprevenção têm sido atribuídas ao aumento da sobrevida no CCR (BRENNER; CHEN, 2018).

Em relação ao estilo de vida, vários estudos mostraram benefícios da prática da atividade física na melhora da qualidade de vida de paciente com CCR (BALHARETH; ALDOSSARY; MCNAMARA, 2019; EYL; XIE; KOCH-GALLENKAMP; BRENNER *et al.*, 2018). Uma revisão sistemática da Cochrane com 16 ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia e segurança da prática de atividade física na saúde física e mental em pessoas com CCR não avançado. No entanto, segundo os autores, os benefícios dessa prática não apresentaram resultados convincentes, provavelmente devido a quantidade de estudos incluídos e qualidade das evidências. Contudo, foram vistos benefícios para a aptidão aeróbica, fadiga e qualidade de

vida, no acompanhamento imediato e de curto prazo (MCGETTIGAN; CARDWELL; CANTWELL; TULLY, 2020).

Além da prática de atividade física, manter um peso corporal saudável e incluir na alimentação: vegetais, frutas e grãos integrais, recomendações da ACS também está associado a uma melhora da sobrevida em pacientes com câncer de cólon. De acordo com *Van Blarigan et al.* (2018), que acompanharam 992 pacientes por 7 anos, pacientes com CCR que tiveram melhor adesão às recomendações da diretriz, durante e após o tratamento, apresentaram um risco 42% menor de morte (HR: 0,58; IC95%; 0,34-0,99;  $P=0,01$ ) quando comparados aos que tiveram baixa adesão às orientações (VAN BLARIGAN; FUCHS; NIEDZWIECKI; ZHANG *et al.*, 2018).

Por fim, a quimioprevenção é uma estratégia baseada na utilização de um agente farmacológico sintético ou natural, com ação nas vias de desenvolvimento do câncer, a fim de bloquear ou reverter o processo de carcinogênese. Sendo assim, está indicada nos grupos de médio e alto risco, com objetivo de reduzir a incidência e recorrência do CCR após o tratamento (KATONA; WEISS, 2020; UMEZAWA; HIGURASHI; KOMIYA; ARIMOTO *et al.*, 2019). Os agentes quimiopreventivos mais conhecidos são a aspirina, anti-inflamatórios não esteroidais, metformina, estatinas, ácido graxo poli-insaturado ômega-3, antioxidantes, ácido fólico, cálcio e vitamina D (KATONA; WEISS, 2020; UMEZAWA; HIGURASHI; KOMIYA; ARIMOTO *et al.*, 2019). Em 2016, a USPSTF publicou uma diretriz recomendando o uso da aspirina, em baixas doses, para a prevenção primária de doenças cardiovasculares (DCV) e CCR, em adultos de 50 a 59 anos com risco de DCV  $\geq 10\%$  em 10 anos, sem risco evidente de sangramento, expectativa de vida de 10 anos e consciente do uso diário por 10 anos, minimamente (BIBBINS-DOMINGO; FORCE, 2016).

### **3 ARTIGO CIENTÍFICO**

SANTOS, MO; MOURA, FA; ALVES, MC; LINS NETO, MAF. **Obesidade com depleção muscular em indivíduos rastreados para o câncer colorretal.**

Revista científica para a qual será submetido: Arquivos de Gastroenterologia (Classificação B2, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de nutrição).

## ABSTRACT

**Context:** Colorectal cancer (CRC) is the third most incident cancer in the world and the second leading cause of cancer death. Significant decreases in incidence and mortality can be achieved by reducing risk factors and adhering to healthy lifestyle recommendations, as well as screening for the disease. **Objective:** To evaluate the clinical nutritional profile of individuals at medium risk screened for CRC residing in the city of Piranhas/Alagoas. **Methods:** Cross-sectional study conducted from September to October 2020, with individuals at medium risk for CRC, of both sexes and aged between 50 and 70 years. Participants were screened for CRC with fecal immunochemical testing (FIT) and colonoscopy. Personal, socioeconomic, clinical, lifestyle and nutritional assessment data were collected. The latter was performed using anthropometric data (weight, height, arm circumference and triceps skinfold thickness), body composition (bioimpedance) and physical examination. Descriptive analysis of data frequencies and dichotomization according to the presence or absence of overweight was performed, followed by comparison of means and medians and frequencies by chi-square or Fisher's exact test. **Results:** In total, 82 people agreed to undergo the clinical nutritional assessment, most of them female (56.1%; n=46), adults (56.1%; n=46), with a mean age of 59.02 years ( $\pm 6.30$  SD). Pre-cancerous lesions were identified in 54.5% (n=42) of those screened, 52.4% (n=43) were smokers or former smokers, and 65.9% (n=54) did not practice scheduled physical activity. Nutritional assessment showed that 64.6% (n=53) were overweight according to body mass index (BMI). On the other hand, the muscle mass, % arm muscle circumference adequacy (AMC) and body muscle mass (kg) markers showed that 32.9% (n=27) and 47.6% (n=39) of the subjects were muscle depleted, respectively. Above all, overweight participants had, in parallel, lower muscle mass ( $p < 0.05$ ), suggesting sarcopenic obesity in this population. **Conclusion:** Obesity is one of the main risk factors for CRC; when concomitant with sarcopenia, it favors worse health outcomes. In this context, evidence shows the need to assess muscle composition in people with obesity, especially through other methods of assessing body composition. Our results add to the evidence on the importance of the population being guided about screening and adherence to healthy lifestyle recommendations, especially strategies aimed at weight control and the practice of physical activity.

**Keywords:** Colorectal cancer; risk factors; obesity; screening; nutritional status.

## RESUMO

**Contexto:** O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais incidente no mundo e a segunda principal causa de morte por câncer. Diminuições significativas da incidência e mortalidade podem ser alcançadas a partir da redução de fatores de risco e adesão a recomendações de estilo de vida saudável, bem como rastreamento da doença. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico nutricional de indivíduos em risco médio rastreados para o CCR residentes na cidade de Piranhas/Alagoas. **Métodos:** Estudo transversal, conduzido de setembro a outubro de 2020, com indivíduos de médio risco para o CCR, de ambos os sexos e idades entre 50 e 70 anos. Os participantes realizaram rastreamento para o CCR com teste imunoquímico fecal (FIT) e colonoscopia. Foram coletados dados pessoais, socioeconômicos, clínicos, de estilo de vida e avaliação nutricional. Esta última foi realizada através de dados antropométricos (peso, altura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital), composição corporal (bioimpedância) e exame físico. Foi realizada análise descritiva das frequências dos dados e dicotomização segundo a presença ou não de excesso de peso, seguida da comparação de médias e medianas e das frequências por

qui-quadrado ou teste exato de Fisher. **Resultados:** No total, 82 pessoas aceitaram realizar a avaliação clínica nutricional, a maioria do sexo feminino (56,1%; n=46), adultos (56,1%; n=46), com média de idade de 59,02 anos ( $\pm 6,30$  DP). Foram identificadas lesões pré-cancerígenas em 54,5% (n=42) dos rastreados, 52,4% (n=43) eram tabagista ou ex-tabagista e 65,9% (n=54) não praticavam atividade física programada. A avaliação nutricional demonstrou que 64,6% (n=53) estavam com excesso de peso pelo índice de massa corporal (IMC). Em contrapartida, os marcadores de massa muscular, % de adequação da circunferência muscular do braço (CMB) e massa muscular corporal (kg), mostraram que 32,9% (n=27) e 47,6% (n=39) dos indivíduos estavam com depleção muscular, respectivamente. Sobretudo os participantes com excesso de peso apresentavam, paralelamente, menor massa muscular ( $p < 0,05$ ), sugerindo obesidade sarcopênica nessa população. **Conclusão:** A obesidade é um dos principais fatores de risco para o CCR; quando concomitante a sarcopenia, favorece a piores desfechos para saúde. Nesse contexto, as evidências mostram a necessidade de avaliar a composição muscular em pessoas com obesidade, sobretudo, por outros métodos de avaliação da composição corporal. Nossos resultados se somam as evidências sobre a importância da população ser orientada sobre o rastreamento e adesão às recomendações de estilo de vida saudável, principalmente estratégias voltadas para o controle de peso e a prática de atividade física.

**Palavras-chave:** Câncer colorretal; fatores de risco; obesidade; triagem; estado nutricional.

## 1 INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most incident cancer in the world, after breast and lung cancer, registering in 2020 almost 2 million new cases and approximately 1 million deaths, considered the second leading cause of death from cancer (1). In Brazil, according to data from the National Cancer Institute (INCA), this neoplasm also has high incidence and mortality rates, being the second most incident and the third that kills the most in both sexes (2).

However, significant reductions in incidence and mortality can be achieved through some prevention strategies, such as reducing modifiable risk factors and adhering to healthy lifestyle recommendations (3, 4). Among the risk factors, excess weight is recognized in the increased incidence of CRC (5, 6), with excess body fat being one of the main risk factors for the development of this neoplasm (7).

Another measure to prevent CRC is screening for the disease, in order to detect cancer or precursor lesions early (3, 4, 8). Currently, screening is the most effective alternative to reduce mortality (9), especially in countries that have implemented organized screening programs, resulting in sharp reductions in the incidence and mortality of the disease (4, 10).

Brazil, as well as many countries in less socio-economically developed regions, has not yet implemented organized screening programs, this is probably due to limited financial resources, lack of necessary infrastructure and organization of health systems (11-13). Oncology services, for example, are mainly concentrated in large Brazilian cities that have specialized doctors and infrastructure for prevention, diagnosis, and treatment (14). Data from 2017 revealed that these highly complex oncology services are distributed in only 3.1% of the municipalities and 39.4% are concentrated in the capitals (15). Thus, populations from socioeconomically disadvantaged areas are more vulnerable to the consequences of cancer (14).

In this context, considering the effective possibility of prevention, since CRC is one of the most preventable in the world and the delay in diagnosis implies the greater severity of the disease (4, 16), the social actions committee of the Brazilian Society of Digestive Endoscopy (SOBED) coordinated the first action to prevent gastrointestinal cancer, with CRC tracking, in partnership with the Federal University of Alagoas and the University of São Paulo, in the municipality of Piranhas in Alagoas. The support of the municipal government was essential for the choice of the city, which, in addition to being a socioeconomically disadvantaged municipality in the interior of the state, especially in relation to the availability of a specialized infrastructure with medium to high complexity health services, added to a low number of inhabitants, allowed working with a representative sample of the population. Therefore, this study aims to evaluate the clinical nutritional profile of individuals at medium risk screened for CRC residing in the city of Piranhas/Alagoas.

## **2 METHODS**

### **2.1 Participants**

This is a cross-sectional study, carried out from September to October 2020, in the city of Piranhas/Alagoas. According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), Piranhas has an estimated population of approximately 25 thousand inhabitants (17). A total of 2196 fecal immunochemical test kits (FIT) were distributed for screening CRC in the population between 50 and 70 years of age – age group considered to be a medium risk factor for the development of CRC (18) – corresponding to 8.8% of the population total municipality.

### **2.2 Methods for CRC screening**



CRC screening was organized in two phases. In the first phase, individuals between 50 and 70 years of age were recruited to perform the FIT. This test consists of the investigation of occult blood in feces, through the measurement of hemoglobin in feces, through specific antibodies against human globin (19, 20).

The health professionals of the Basic Health Unit of the city were instructed to carry out the dispensation of the FIT kits and pass on the instructions for the participants to carry out the collection of the fecal sample in their homes. Afterwards, the fecal samples were returned to the BHU and duly sent for laboratory analysis.

In the second phase, individuals who tested positive on the FIT were recruited to complete the screening with a colonoscopy exam. Lesions identified during this examination were biopsied or excised for pathological review.

### 2.3 Clinical and nutritional assessment

The clinical and nutritional assessment was carried out respecting the dynamics of performing colonoscopy exams, especially arising in the waiting room when it was necessary to avoid crowding due to the sanitary standards required to control the new coronavirus (SARS-COV 2019). This fragment of the survey was aimed at participants who completed CCR screening with the colonoscopy exam.

All individuals consented to their participation<sup>1</sup>, and data were collected through a structured interview, containing personal (sex, age, marital status) and socioeconomic (education, occupation, number of family members, family income <sup>2</sup>and ethnicity), clinical and lifestyle (personal pathological history, use of medication, smoking, alcohol consumption, physical activity, sleep, gastrointestinal signs and symptoms), and nutritional assessment – anthropometric, body composition and physical examination. These last two carried out by a single researcher.

The weight and height of participants and the were measured; then BMI (body mass index) was calculated, expressed in  $\text{kg/m}^2$ , and the appropriate cutoffs were used (21). Arm circumference (AC) and triceps skinfold (TSF) were obtained, and arm muscle circumference (AMC) was calculated. AC, TSF and AMC were expressed as adequacy (%) of percentile for comparisons (22-24).

---

<sup>1</sup> CAEE: 60945316.7.0000.50136 – UFAL.

<sup>2</sup> Minimum wage value: R\$1,045.00 (US\$202.40) – conversion in August 2021.

The evaluation of body composition was carried out through the tetrapolar electrical bioimpedance (BIA) of the Sanny® brand, following the manufacturer's instructions. From the resistance and reactance results, the percentages of muscle mass, fat and phase angle (PA) were calculated in the specific BIA software. For muscle mass, the p50 of the sample was identified, according to sex and age, and those below this percentile were classified as inadequate; the classification of the percentage of body fat was based on Pollock and Wilmore (1993) (25), according to sex and age, and the individuals were classified as having excess body fat and not excess; and for PA, the cutoff points according to sex and age were adopted from the meta-analysis by Mattiello et al. (2020) (26), classifying the results above or below the cutoff point as adequate or inadequate, respectively.

## 2.4 Data analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS® version 20 software. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), and categoric variables as frequency [n (%)]. The Mann-Whitney test was used for comparisons of median values and frequency comparison using the chi-square or Fisher's exact test, according to presence of excess weight. The normality of the distribution was evaluated by the Shapiro Wilk test and the homogeneity of the variances by Levene. Next, a binary logistic regression analysis was performed between nutritional biomarkers and precancerous lesions and adjusted for sex and age. Data were expressed as 95% confidence intervals (CI) and odds ratios (OR). Significance was considered when the p-value was  $< 0.05$ .

## 3 RESULTS

Of the FIT distributed, 193 participants returned with altered results, thus indicating the continuation of screening with colonoscopy. Of these, 144 individuals completed the proposed CRC screening and 56.9% (n=82) agreed to undergo the clinical and nutritional assessment.

According to **Table 1**, most participants were female (56.1%; n=46), adults (56.1%; n=46) and with a mean age of 59.02 years ( $\pm 6.30$  SD). Almost 90% (n=69) declared themselves black, 73% (n=60) had up to 4 years of education, 59.2% (n=48) were farmers or retired, 87.2% (n=68) had a family income of up to 2 minimum wages (MW) and 78.0% (n=64) lived with  $< 4$  family members.

Regarding clinical data, 54.5% (n=42) of the participants had precancerous lesions, of which 75% (n=30) were adenomas. As for previous history, 62.3% (n=51) had chronic non-communicable disease (NCD), with systemic arterial hypertension (SAH) and/or diabetes mellitus (DM) (55%; n=45) being the most frequent, and 89.6% (n=43) were using medication to control these diseases. A large part of the participants referred complaints about sleep (45.7%; n=37), with insomnia and/or interrupted sleep being the reported complaints. Despite these complaints, most reported sleeping  $\geq 6$  hours a day (85.5%; n=65). More than half of those evaluated were smokers or former smokers (52.4%; n=43) and 65.9% (n=54) did not practice programmed physical activity. These and other clinical and lifestyle data can be seen in **table 2**.

Regarding the participants' nutritional data (**Table 3**), according to BMI, 64.6% (n=53) were overweight. However, when evaluating body composition using the indicators % of adequacy of TSF and % of body fat, we found prevalence of excess weight in 78% (n=64) and 92.7% (n=76), respectively. On the other hand, evaluating the participants in relation to the muscle mass markers - % of adequacy of the AMC and body muscle mass (%) - it is concluded that 32.9% (n=27) and 47.6% (n=39) were with muscle depletion, respectively.

At the same time, looking at **table 4**, we see that there was no significant association between these markers of nutritional status and the incidence of precancerous lesions, that is, the nutritional status does not influence the presence or absence of precursor lesions of CRC.

Additionally, when analyzing **table 5**, we see that the measures of excess adipose tissue (% of adequacy of TSF and total body fat) corroborate the excess weight identified by BMI. However, there is no significant difference between people without excess weight or overweight by BMI ( $p>0.05$ ) in relation to excess total body fat; that is, individuals who are not overweight have excess adipose tissue. At the same time, it was observed that the overweight participants also had, in parallel, lower muscle mass and total body water ( $p<0.05$ ).

Analyzing **table 6**, we can see that overweight was negatively associated (OR: 4.524; 95%CI: 1.207 – 16.958) for abdominal distension, and positively (OR: 0.106; 95%CI: 0.026 – 0.428) for chewing difficulty. The other gastrointestinal complaints are not associated with excess weight.

## 4 DISCUSSION

In the present study, most patients are adults, female, with low socioeconomic status and have modifiable risk factors for CRC, especially smoking, reduced physical activity and overweight; moreover, in most participants, precursor lesions of CRC were detected. Additionally, it was observed that although overweight patients had a higher % of body fat, they had a smaller amount of muscle mass and body water, compared to those who were of adequate weight.

Although the pathophysiological mechanism is not completely elucidated, overweight and obesity are recognized in the increased incidence of CRC (5, 6), with excess body fat being one of the main risk factors for the development of this neoplasm (7). A meta-analysis published in 2007, which included 31 articles from prospective studies, found that a 5 kg/m<sup>2</sup> increase in BMI was linked to an increased risk of developing colon cancer in men and women, although the association was greater in men ( $p < 0.001$ ). In rectal cancer, BMI was positively associated in men [RR: 1.12 (95% CI: 1.09 - 1.16)] but not in women [(RR: 1.03 (95% CI: 0.99 - 1.08))] (27). Another more recent meta-analysis, including 17 observational studies and 168,201 subjects, in order to assess the risk of colorectal adenoma in people with different BMI classifications, CRC screening participants, noted that subjects overweight and obese individuals had a higher risk of adenoma (ORR 1.44; 95% CI: 1.30-1.61;  $I^2 = 43.0\%$  and ORR 1.42; 95% CI: 1.24-1.63;  $I^2 = 18.5\%$ , respectively) compared to those with BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (6).

Despite the acceptability of BMI for the assessment of body adiposity, our study showed that, even with the high prevalence of overweight in the population assessed, almost half also had muscle depletion, a result not identified by the BMI, as well as by the nutritional physical examination, evidencing the limitations of these methods in detecting muscle impairment, particularly in overweight and obese individuals.

One hypothesis for these results may be the presence of sarcopenia in this population. According to the update of the European consensus of geriatric medicine in 2018, sarcopenia is considered a muscle disease, resulting from adverse muscle changes, presenting with accelerated loss of muscle mass and function, common to the aging process, among older adults, also identified at younger ages and related to other causes (28). Similar to the results of our study, in a survey of healthy people, the prevalence of sarcopenia ranged from 9% to 64% in individuals aged 45 years and over 85 years of age, respectively (29). Many factors can be involved with the development of sarcopenia, which can be primary, when associated with aging and no other cause identified in the elderly, or secondary, due to diseases, nutritional factors - such as malnutrition, anorexia,

and malabsorption -, iatrogenic and inactivity – caused by a sedentary lifestyle and physical inactivity (28, 30). Among these factors, we highlight aging and physical inactivity, considering that most study participants have this profile.

The combination of these results reinforces the hypothesis of a possible presence of sarcopenia in the studied population, since the reduction of muscle mass in overweight individuals has already been reported in several studies under the name of sarcopenic obesity, characterized by the concomitant presence of obesity and sarcopenia (31, 32). Despite not having an established definition, sarcopenic obesity affects especially older people, as the aging process leads to changes in body composition, due to metabolic changes, culminating in an increase in fat mass and a reduction in lean mass (33).

As in the present research, the interrelationship between sarcopenia and CRC has also been previously observed. In a retrospective cohort of 3,262 patients with early-stage CRC, the authors found that 42% were sarcopenic and that, among these, patients with greater adiposity and less muscle tissue exhibited worse survival and women, especially, had a higher risk of overall mortality (34). Therefore, it is important to understand that inadequacies in muscle reserves are not only present in the most severe form of the disease, but it is also a situation present in individuals with cancer diagnosed early, in all BMI classifications (34). Additionally, it was noticed that patients with CRC associated with sarcopenia and obesity had higher rates of postoperative complications, length of stay and hospitalization costs (35).

Another outcome observed in overweight individuals was the lowest % of body water, possibly related to the presence of dehydration in this population, a result also reported in some studies (36-38). In a cross-sectional study carried out in the United States (USA) with 9,528 individuals aged 18 to 64 years, people with inadequate hydration, measured by urinary osmolality, had a higher BMI and greater risk of being obese compared to hydrated participants. Therefore, the authors conclude that water should deserve greater attention in studies of weight control and clinical strategies (36). In the work by Stookey et al. (2020) more than 65% of participants did not meet the hydration criteria, 97.3% of these were underhydrated and were associated with an increased prevalence of obesity and other chronic diseases (38).

Regarding the screening results for CRC, precancerous lesions were identified in more than half of the population evaluated, the majority being adenomas. Other CRC screening studies carried out in Brazil, with screening by FIT and colonoscopic evaluation for positive results, also found a high rate of detection of pre-neoplastic lesions (13, 39).

The study by Perez et al. (2008), for example, with a design similar to ours, analyzed 3,640 FIT, of which 10.7% had positive results and from the 212 colonoscopies performed, at least 80 adenomas were identified among other lesions (39). Individuals diagnosed with these lesions, in turn, have a higher incidence of CRC (40, 41). According to Erichsen et al. (2016), the absolute risk of CCR in 10 years in patients with the presence of precancerous lesion ranges from 2.5% and 4.4% for patients with sessile serrated polyps, depending on the presence or absence of other polyps or dysplasia, 4.5% for patients with traditional serrated adenoma and 2.3% for patients with conventional adenomas (42). Another study showed that the risk for incident CRC in individuals with polyps diagnosed at screening colonoscopy increased from 3.35 (95%CI: 1.37–8.15) for large, serrated polyps and more than 4 (95%CI: 2.89 -5.72) for advanced adenoma compared to people without these lesions on endoscopy (40). In this context, as recommended by international guidelines, it is essential to carry out CCR screening and, especially, to continue with follow-up and colonoscopic surveillance after altered results, to detect early precursor lesions and cancer, to prevent and reduce the incidence and mortality from disease (10, 18, 40).

The limitations of this study include the incompleteness of the clinical and nutritional assessment in the entire population, due to the dynamics of performing the exams. Additionally, the cross-sectional design does not allow inferences to be made longitudinally. Despite these limitations, our results showed the importance of promoting CRC screening, as well as evaluating the nutritional profile beyond the BMI, being fundamental strategies for the prevention of the disease and for the development of effective actions aimed at populations at higher risk.

## 5 CONCLUSIONS

The clinical nutritional profile of individuals screened for CRC is characterized by the greater participation of adults, females, with low socioeconomic status and prevalence of risk factors for CRC. Among these factors, overweight was prevalent in most individuals screened, associated with reduced muscle mass, aspects involved in the development of sarcopenic obesity. Obesity is one of the main risk factors for CRC and, when concomitant with sarcopenia, it favors worse health outcomes. In this context, evidence shows the need to assess muscle composition in obese people, especially through other methods of assessing body composition, as BMI does not discriminate between fat and muscle mass. Thus, our results add to the evidence on the importance of

the population being guided on the need for screening and adherence to healthy lifestyle recommendations, especially strategies aimed at weight control and the practice of physical activity, to preventing CRC and possible sarcopenic obesity, a condition common to the aging process and to a sedentary lifestyle, which is associated with worse survival in patients with CRC, regardless of the stage of the disease.

## ACKNOWLEDGEMENTS

To the group of researchers from the InHaMMi laboratory (Institute of Multidisciplinary Skills in Intestinal Microbiota) of the Federal University of Alagoas who participated in the data collection and to all research participants.

## REFERÊNCIAS:

1. IARC. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
2. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2019. p. 120.
3. Skyrud KD, Myklebust TA, Bray F, Eriksen MT, de Lange T, Larsen IK, et al. How Many Deaths from Colorectal Cancer Can Be Prevented by 2030? A Scenario-Based Quantification of Risk Factor Modification, Screening, and Treatment in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(9):1420-6.
4. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer.* 2018;119(7):785-92.
5. Kobiela J, Wieszczy P, Regula J, Kaminski MF. Association of obesity with colonic findings in screening colonoscopy in a large population-based study. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(10):1538-46.
6. Wong MC, Chan CH, Cheung W, Fung DH, Liang M, Huang JL, et al. Association between investigator-measured body-mass index and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis of 168,201 subjects. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(1):15-26.
7. WCRF/AICR. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Continuous Update Project Expert Report 2018.
8. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):752-6.
9. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* 2020;158(2):418-32.
10. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81.
11. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3632-42.

12. Dominguez RGS, Bierrenbach AL. Hospital Morbidity and Colorectal Cancer Mortality: Implications for Public Health in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):182-7.
13. Guimaraes DP, Mantuan LA, de Oliveira MA, Junior RL, Costa AMD, Rossi S, et al. The Performance of Colorectal Cancer Screening in Brazil: The First Two Years of the Implementation Program in Barretos Cancer Hospital. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(2):241-52.
14. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Louis JS, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*. 2013;14(5):391-436.
15. da Silva MJS, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer*. 2019;19(1):987.
16. Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Jouti NT, Benider A, et al. [Epidemiological, nutritional and anatomopathological features of patients with colorectal cancer in the greater Casablanca region]. *Pan Afr Med J*. 2019;32:56.
17. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/al/piranhas.html>].
18. Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(19):1965-77.
19. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23(28):5086-96.
20. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6049-58.
21. WHO. WHO Expert Committee on Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. In: 854 Wtrs, editor. 1995. p. 1-463.
22. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Descriptive anthropometric reference data for older Americans. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(1):59-66.
23. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540-5.
24. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press. 1990. p. 189.
25. Pollock ML, Wilmore JH. Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação. Medsi: Rio de Janeiro. 1993.
26. Mattiello R, Amaral MA, Mundstock E, Ziegelmann PK. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin Nutr*. 2020;39(5):1411-7.
27. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):556-65.
28. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
29. Cherin P, Voronska E, Fraoucene N, de Jaeger C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years. *Aging Clin Exp Res*. 2014;26(2):137-46.
30. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet*. 2019;393(10191):2636-46.
31. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1054-60.



32. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):13-9.
33. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-37.
34. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, et al. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1008-15.
35. Chen WZ, Chen XD, Ma LL, Zhang FM, Lin J, Zhuang CL, et al. Impact of Visceral Obesity and Sarcopenia on Short-Term Outcomes After Colorectal Cancer Surgery. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1620-30.
36. Chang T, Ravi N, Plegue MA, Sonnevile KR, Davis MM. Inadequate Hydration, BMI, and Obesity Among US Adults: NHANES 2009-2012. *Ann Fam Med*. 2016;14(4):320-4.
37. Rosinger AY, Lawman HG, Akinbami LJ, Ogden CL. The role of obesity in the relation between total water intake and urine osmolality in US adults, 2009-2012. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(6):1554-61.
38. Stookey JD, Kavouras S, Suh H, Lang F. Underhydration Is Associated with Obesity, Chronic Diseases, and Death Within 3 to 6 Years in the U.S. Population Aged 51-70 Years. *Nutrients*. 2020;12(4).
39. Perez RO, Proscurshim I, Julião GS, Picolo M, Gama-Rodrigues J, Habr-Gama A. Instalação e resultados preliminares de programa de rastreamento populacional de câncer colorretal em município brasileiro. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2008;21(1):12-5.
40. He X, Hang D, Wu K, Naylor J, Drew DA, Giovannucci EL, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020;158(4):852-61 e4.
41. Song M, Emilsson L, Bozorg SR, Nguyen LH, Joshi AD, Staller K, et al. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(6):537-47.
42. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2016;150(4):895-902 e5.

**Table 1. Socioeconomic profile of people at risk for colorectal cancer residing in the city of Piranhas/AL.**

<b>Variable</b>		
<b>Sex</b>		
	<b>Male [n(%)]</b>	36 (43.9)
	<b>Female [n(%)]</b>	46 (56.1)
<b>Age</b>		
	<b>Mean ± SD</b>	59.02 ± 6.30
	<b>Adult [n(%)]</b>	46 (56.1)
	<b>Elderly [n(%)]</b>	36 (43.9)
<b>Marital status</b>		
	<b>Single[n(%)]</b>	14 (17.1)
	<b>Married/Stable Union [n(%)]</b>	56 (68.3)
		6 (7.3)
		6 (7.3)

	<b>Divorced[n(%)]</b>	
	<b>Widower[n(%)]</b>	
<b>Ethnicity</b>		
	<b>Not Black[n(%)]</b>	10 (12.5)
	<b>Black [n(%)]</b>	69 (86.3)
	<b>Other [n(%)]</b>	1 (1.3)
<b>Schooling</b>		
	<b>≤ 4 years [n(%)]</b>	60 (73.2)
	<b>&gt; 5 years [n(%)]</b>	22 (26.8)
<b>Members of the family</b>		
	<b>Mean ± SD</b>	3.46 ± 1.53
	<b>&lt; 4 members [n(%)]</b>	64 (78.0)
	<b>≥ 4 members [n(%)]</b>	18 (22.0)
<b>Family income<sup>a</sup></b>		
	<b>&lt; 1 MW [n(%)]</b>	39 (50)
	<b>≥ 1 e &lt; 3 MW [n(%)]</b>	29 (37.2)
	<b>≥ 3 e &lt; 5 MW [n(%)]</b>	7 (9)
	<b>≥ 5 MW [n(%)]</b>	3 (3.8)

<sup>a</sup>Minimum wage: R\$1,045.00 (US\$202.40) - conversion in August 2021; MW: minimum wage; SD: standard deviation. Average ± SD was used for continuous variables, and frequency [n (%)] for ategorical variables.

**Table 2. Clinical profile and lifestyle of people at risk for colorectal cancer residing in the city of Piranhas/AL.**

<b>Variable</b>		
<b>Pre-cancerous lesion</b>		
	<b>Not [n(%)]</b>	35 (45.5)
	<b>Yes [n(%)]</b>	42 (54.5)
<b>Type of lesion</b>		
	<b>Adenoma [n(%)]</b>	30 (75)
	<b>Serrated polyp [n(%)]</b>	4 (10)
	<b>Hyperplastic and inflammatory polyp [n(%)]</b>	9 (22.5)
	<b>Lymphoid polyp [n(%)]</b>	2 (5)
<b>Family history for gastric cancer or CRC</b>		
	<b>Not [n(%)]</b>	72 (90)
	<b>Yes [n(%)]</b>	8 (10)
<b>Smoker/Ex-smoker</b>		
	<b>Not [n(%)]</b>	39 (47.6)
	<b>Yes [n(%)]</b>	43 (52.4)
<b>Drinker/Ex-Drinker</b>		
	<b>Not [n(%)]</b>	62 (75.6)
	<b>Yes [n(%)]</b>	20 (24.4)
<b>Programmed physical activity</b>		
	<b>Not [n(%)]</b>	54 (65.9)
	<b>Yes [n(%)]</b>	28 (34.1)

**Frequency of physical activity****2 to 4 times/week [n(%)]**

9 (32.1)

**≥ 5 times/week [n(%)]**

15 (53.6)

CRC; colorectal cancer.

**Table 3. Nutritional profile of people at risk for colorectal cancer residing in the city of Piranhas/AL.**

<b>Variable</b>		
<b>BMI</b>		
<b>Underweight/malnutrition [n(%)]</b>		4 (4.9)
<b>Eutrophy [n(%)]</b>		25 (30.5)
<b>Excess weight/overweight/obesity [n(%)]</b>		53 (64.6)
<b>AC adequacy (%)</b>		
<b>Malnutrition [n(%)]</b>		15 (18.3)
<b>Eutrophy [n(%)]</b>		44 (53.7)
<b>Overweight/obesity [n(%)]</b>		23 (28.0)
<b>AMC adequacy (%)</b>		
<b>Eutrophy [n(%)]</b>		55 (67.1)
<b>Muscle depletion [n(%)]</b>		27 (32.9)
<b>TSF adequacy (%)</b>		
<b>Malnutrition [n(%)]</b>		11 (13.4)
<b>Eutrophy [n(%)]</b>		7 (8.5)
<b>Overweight/obesity [n(%)]</b>		64 (78.0)
<b>Body fat (%)</b>		
<b>Eutrophy [n(%)]</b>		6 (7.3)
<b>Overweight/obesity [n(%)]</b>		76 (92.7)
<b>Muscle mass (%)</b>		
<b>&gt;P50 [n(%)]</b>		43 (52.4)
<b>&lt;P50 [n(%)]</b>		39 (47.6)
<b>Body water (%)</b>		
<b>Mean ± SD</b>		49.01 ± 6.51
<b>Phase angle</b>		
<b>Adequate [n(%)]</b>		55 (67.1)
<b>Inadequate [n(%)]</b>		27 (32.9)

BIA, bioimpedance; AC, arm circumference; AMC, arm muscle circumference; BMI, body mass index; TSF, triceps skinfold.

**Table 4. Association between nutritional status and the presence of precancerous lesions in people at risk for colorectal cancer residing in the city of Piranhas/AL.**

	<b>OR</b>	<b>CI (95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Actual BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.076	0.664 - 1.744	0.766

Binary logistic regression, adjusted for sex and age. AC; arm circumference; AMC, arm muscle circumference; BMI, body mass index; TSF, triceps skinfold.

<b>Usual BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.141	0.875 - 1.487	0.329
<b>AC adequacy (%)</b>	1.082	0.906 - 1.293	0.385
<b>TSF adequacy (%)</b>	0.994	0.970 - 1.019	0.638
<b>AMC adequacy (%)</b>	0.980	0.838 - 1.146	0.798
<b>Muscle mass (%)</b>	1.357	0.519 - 3.552	0.534
<b>Body fat (%)</b>	1.349	0.501 - 3.635	0.553
<b>Body water (%)</b>	1.462	0.899 - 2.377	0.126
<b>Phase angle</b>	2.022	0.090 - 45.302	0.657

**Table 5. Anthropometric profile according to excess weight in people at risk for colorectal cancer residing in the city of Piranhas/AL.**

	<b>Without excess weight<sup>a</sup></b>	<b>Excess weight <sup>a</sup></b>	<b>p-value</b>
<b>AC adequacy (%)</b>			
<b>Overweight [n(%)]</b>	0 (0.0)	23 (100.0)	<0.001
<b>Adequate [n(%)]</b>	28 (47.5)	31 (52.5)	
<b>TSF adequacy (%)</b>			
<b>Overweight [n(%)]</b>	13 (20.3)	51 (79.7)	<0.001
<b>Adequate [n(%)]</b>	15 (83.3)	3 (16.7)	
<b>AMC adequacy (%)</b>			
<b>Depletion [n(%)]</b>	13 (48.1)	14 (51.9)	0.083
<b>Adequate [n(%)]</b>	15 (27.3)	40 (72.7)	
<b>Muscle mass (%)</b>			
<b>Depletion [n(%)]</b>	8 (19.5)	33 (80.5)	0.005
<b>Adequate [n(%)]</b>	20 (48.8)	21 (51.2)	
<b>Body fat (%)</b>			
<b>Excess [n(%)]</b>	24 (31.6)	52 (68.4)	0.100
<b>Adequate [n(%)]</b>	4 (66.7)	2 (33.3)	
<b>Body water (%)</b>			
<b>Mean ± SD</b>	54.53 ± 4.61	46.15 ± 5.44	<0.001
<b>Phase angle</b>			
<b>Inadequate [n(%)]</b>	12 (42.9)	15 (27.8)	0.217
<b>Adequate [n(%)]</b>	16 (29.1)	39 (70.9)	

<sup>a</sup> According to body mass index (BMI). Comparison of Means (standard deviation) was performed by T test; Frequency comparison was performed by chi-square. AC; arm circumference; AMC, arm muscle circumference; SD, standard deviation; TSF, triceps skinfold.

**Table 6. Gastrointestinal signal and symptoms according to excess weight in people at risk for colorectal cancer residing in the city of Piranhas/AL.**

	<b>Without excess weight<sup>a</sup> n (%)</b>	<b>Excess weight<sup>a</sup> n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>OR: CI 95%</b>
<b>Heartburn</b>	11 (39.3)	28 (51.9)	39 (47.6)	1.66: 0.658 – 4.207
<b>Nausea</b>	3 (10.7)	12 (22.2)	15 (18.3)	2.38: 0.612 – 9.263
<b>Vomit</b>	1 (3.6)	4 (7.4)	5 (6.1)	2.16: 0.230 – 20.305
<b>Regurgitation</b>	6 (21.4)	11 (20.8)	17 (21.0)	0.960: 0.313 – 2.945
<b>Dysphagia</b>	0 (0.0)	4 (7.4)	4 (4.9)	0.641: 0.543 – 0.757
<b>Chewing difficulty</b>	10 (35.7)	3 (5.6)	13 (15.9)	0.106: 0.026 – 0.428
<b>Abdominal pain</b>	6 (21.4)	14 (25.9)	20 (24.4)	1.283: 0.432 – 3.812
<b>High digestive bleeding</b>	7 (25.0)	5 (9.3)	12 (14.6)	0.306: 0.087 – 1.075
<b>Low digestive bleeding</b>	5 (17.9)	15 (27.8)	20 (24.4)	1.769: 0.568 – 5.508
<b>Diarrhea</b>	4 (14.3)	6 (11.1)	10 (12.2)	0.750: 0.193 – 2.913
<b>Constipation</b>	9 (32.1)	20 (37.0)	29 (35.4)	1.242: 0.472 – 3.264
<b>Gases</b>	7 (25.0)	23 (42.6)	30 (36.6)	2.226: 0.810 – 6.119
<b>Abdominal distension</b>	3 (10.7)	19 (35.2)	22 (26.8)	4.524: 1.207 – 16.958
<b>Mucositis</b>	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (2.4)	0.650: 0.553 – 0.763
<b>Dysgeusia</b>	3 (10.7)	8 (14.8)	11 (13.4)	1.449: 0.353 – 5.957
<b>Cacosmia</b>	2 (7.4)	4 (7.4)	6 (7.4)	1.000: 0.171 – 5.836
<b>Plenitude</b>	3 (10.7)	11 (20.4)	14 (17.1)	2.132: 0.543 – 8.376

<sup>a</sup> According to body mass index.



#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora o CCR tenha altas taxas de incidência e mortalidade, esta neoplasia é uma das mais evitáveis do mundo, portanto promover e implementar estratégias de prevenção é uma alternativa eficaz para reduzir a incidência e mortalidade pela doença.

Particularmente em populações de baixo nível socioeconômico, medidas para a redução dos fatores de risco modificáveis, principalmente voltadas para o excesso de peso, um dos mais associados ao desenvolvimento do CCR, bem como de incentivo a prática de atividade física, podem ser mais viáveis economicamente e promissora a nível de saúde pública, visto que estes fatores de risco também são compartilhados por outras doenças. Somado a isso, é importante informar e conscientizar a população e profissionais de saúde, a respeito do rastreamento do CCR, uma vez que, é a estratégia mais eficaz para reduzir a mortalidade, já que diagnostica precocemente a doença e lesões precursoras, possibilitando melhor qualidade de vida e maiores chances de cura.





## REFERÊNCIAS:

ALEXANDROV, L. B.; JU, Y. S.; HAASE, K.; VAN LOO, P. *et al.* Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. **Science**, 354, n. 6312, p. 618-622, Nov 4 2016.

ARAN, V.; VICTORINO, A. P.; THULER, L. C.; FERREIRA, C. G. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. **Clin Colorectal Cancer**, 15, n. 3, p. 195-203, Sep 2016.

ARMELAO, F.; DE PRETIS, G. Familial colorectal cancer: a review. **World J Gastroenterol**, 20, n. 28, p. 9292-9298, Jul 28 2014.

ARNOLD, M.; ABNET, C. C.; NEALE, R. E.; VIGNAT, J. *et al.* Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. **Gastroenterology**, 159, n. 1, p. 335-349 e315, Jul 2020.

ARNOLD, M.; SIERRA, M. S.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, 66, n. 4, p. 683-691, Apr 2017.

ATKIN, W.; WOOLDRAGE, K.; PARKIN, D. M.; KRALJ-HANS, I. *et al.* Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. **The Lancet**, 389, n. 10076, p. 1299-1311, 2017.

BALHARETH, A.; ALDOSSARY, M. Y.; MCNAMARA, D. Impact of physical activity and diet on colorectal cancer survivors' quality of life: a systematic review. **World J Surg Oncol**, 17, n. 1, p. 153, Aug 31 2019.

BALLARD-BARBASH, R.; FRIEDENREICH, C. M.; COURNEYA, K. S.; SIDDIQI, S. M. *et al.* Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. **J Natl Cancer Inst**, 104, n. 11, p. 815-840, Jun 6 2012.

BARKO, P. C.; MCMICHAEL, M. A.; SWANSON, K. S.; WILLIAMS, D. A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. **J Vet Intern Med**, 32, n. 1, p. 9-25, Jan 2018.

BIBBINS-DOMINGO, K.; FORCE, U. S. P. S. T. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Ann Intern Med**, 164, n. 12, p. 836-845, Jun 21 2016.

BOTTERI, E.; BORRONI, E.; SLOAN, E. K.; BAGNARDI, V. *et al.* Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. **Am J Gastroenterol**, 115, n. 12, p. 1940-1949, Dec 2020.

BOYLE, T.; KEEGEL, T.; BULL, F.; HEYWORTH, J. *et al.* Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, 104, n. 20, p. 1548-1561, Oct 17 2012.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018.

BRENNER, H.; CHEN, C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. **Br J Cancer**, 119, n. 7, p. 785-792, Oct 2018.

BRENNER, H.; STOCK, C.; HOFFMEISTER, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. **BMJ**, 348, p. g2467, Apr 9 2014.

BYRNE, R. M.; TSIKITIS, V. L. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. **Ann Gastroenterol**, 31, n. 1, p. 24-34, Jan-Feb 2018.

CARETHERS, J. M.; JUNG, B. H. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, 149, n. 5, p. 1177-1190 e1173, Oct 2015.

CARR, P. R.; WEIGL, K.; JANSEN, L.; WALTER, V. *et al.* Healthy Lifestyle Factors Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer Irrespective of Genetic Risk. **Gastroenterology**, 155, n. 6, p. 1805-1815 e1805, Dec 2018.

CHANG, L. C.; WU, M. S.; TU, C. H.; LEE, Y. C. *et al.* Metabolic syndrome and smoking may justify earlier colorectal cancer screening in men. **Gastrointest Endosc**, 79, n. 6, p. 961-969, Jun 2014.

CHUNG, S. W.; HAKIM, S.; SIDDIQUI, S.; CASH, B. D. Update on Flexible Sigmoidoscopy, Computed Tomographic Colonography, and Capsule Colonoscopy. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, 30, n. 3, p. 569-583, Jul 2020.

DANIEL, C. L.; GILREATH, K.; KEYES, D. Colorectal cancer disparities beyond biology: Screening, treatment, access. **Front Biosci (Landmark Ed)**, 22, p. 465-478, Jan 1 2017.

- DEKKER, E.; TANIS, P. J.; VLEUGELS, J. L. A.; KASI, P. M. *et al.* Colorectal cancer. **The Lancet**, 394, n. 10207, p. 1467-1480, 2019.
- DEMEYER, D.; MERTENS, B.; DE SMET, S.; ULENS, M. Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review. **Crit Rev Food Sci Nutr**, 56, n. 16, p. 2747-2766, Dec 9 2016.
- DESANTIS, C. E.; SIEGEL, R. L.; SAUER, A. G.; MILLER, K. D. *et al.* Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. **CA Cancer J Clin**, 66, n. 4, p. 290-308, Jul 2016.
- DOMINGUEZ, R. G. S.; BIERRENBACH, A. L. Hospital Morbidity and Colorectal Cancer Mortality: Implications for Public Health in Brazil. **Arq Gastroenterol**, 57, n. 2, p. 182-187, Apr-Jun 2020.
- DOUBENI, C. A.; CORLEY, D. A.; QUINN, V. P.; JENSEN, C. D. *et al.* Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. **Gut**, 67, n. 2, p. 291-298, Feb 2018.
- EL KINANY, K.; HUYBRECHTS, I.; KAMPMAN, E.; BOUDOUAYA, H. A. *et al.* Concordance with the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention and colorectal cancer risk in Morocco: A large, population-based case-control study. **Int J Cancer**, 145, n. 7, p. 1829-1837, Oct 1 2019.
- EYL, R. E.; XIE, K.; KOCH-GALLENKAMP, L.; BRENNER, H. *et al.* Quality of life and physical activity in long-term ( $\geq 5$  years post-diagnosis) colorectal cancer survivors - systematic review. **Health Qual Life Outcomes**, 16, n. 1, p. 112, Jun 1 2018.
- FAGUNWA, I. O.; LOUGHREY, M. B.; COLEMAN, H. G. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, 31, n. 5, p. 561-568, Oct 2017.
- FIDLER, M. M.; BRAY, F.; VACCARELLA, S.; SOERJOMATARAM, I. Assessing global transitions in human development and colorectal cancer incidence. **Int J Cancer**, 140, n. 12, p. 2709-2715, Jun 15 2017.
- FIDLER, M. M.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. **Int J Cancer**, 139, n. 11, p. 2436-2446, Dec 1 2016.
- FISCHER, J.; WALKER, L. C.; ROBINSON, B. A.; FRIZELLE, F. A. *et al.* Clinical implications of the genetics of sporadic colorectal cancer. **ANZ J Surg**, 89, n. 10, p. 1224-1229, Oct 2019.

FORCE, U. S. P. S. T.; DAVIDSON, K. W.; BARRY, M. J.; MANGIONE, C. M. *et al.* Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, 325, n. 19, p. 1965-1977, May 18 2021.

GAGNIERE, J.; RAISCH, J.; VEZIAN, J.; BARNICH, N. *et al.* Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. **World J Gastroenterol**, 22, n. 2, p. 501-518, Jan 14 2016.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. **Physiol Rev**, 95, n. 3, p. 727-748, Jul 2015.

GARCIA-LARSEN, V.; MORTON, V.; NORAT, T.; MOREIRA, A. *et al.* Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Clin Nutr**, 73, n. 3, p. 366-386, Mar 2019.

GIACOSA, A.; BARALE, R.; BAVARESCO, L.; GATENBY, P. *et al.* Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. **Eur J Cancer Prev**, 22, n. 1, p. 90-95, Jan 2013.

GIOVANNUCCI, E. An Integrative Approach for Deciphering the Causal Associations of Physical Activity and Cancer Risk: The Role of Adiposity. **J Natl Cancer Inst**, 110, n. 9, p. 935-941, Sep 1 2018.

GOSS, P. E.; LEE, B. L.; BADOVINAC-CRNJEVIC, T.; STRASSER-WEIPPL, K. *et al.* Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **The Lancet Oncology**, 14, n. 5, p. 391-436, 2013.

GRIGG, J. B.; SONNENBERG, G. F. Host-Microbiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. **J Immunol**, 198, n. 2, p. 564-571, Jan 15 2017.

GROSSO, G.; BELLA, F.; GODOS, J.; SCIACCA, S. *et al.* Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. **Nutr Rev**, 75, n. 6, p. 405-419, Jun 1 2017.

GRUNDMANN, R. T.; MEYER, F. [Gender-specific influences on incidence, screening, treatment, and outcome of colorectal cancer]. **Zentralbl Chir**, 138, n. 4, p. 434-441, Aug 2013.

GU, K. J.; LI, G. An Overview of Cancer Prevention: Chemoprevention and Immunoprevention. **J Cancer Prev**, 25, n. 3, p. 127-135, Sep 30 2020.

GUIMARAES, D. P.; MANTUAN, L. A.; DE OLIVEIRA, M. A.; JUNIOR, R. L. *et al.* The Performance of Colorectal Cancer Screening in Brazil: The First Two Years of the Implementation Program in Barretos Cancer Hospital. **Cancer Prev Res (Phila)**, 14, n. 2, p. 241-252, Feb 2021.

GUO, F.; DE BRABANDER, I.; FRANCAERT, J.; CANDEUR, M. *et al.* Benefits of switching from guaiac-based faecal occult blood to faecal immunochemical testing: experience from the Wallonia-Brussels colorectal cancer screening programme. **Br J Cancer**, 122, n. 7, p. 1109-1117, Mar 2020.

HADJIPETROU, A.; ANYFANTAKIS, D.; GALANAKIS, C. G.; KASTANAKIS, M. *et al.* Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. **World J Gastroenterol**, 23, n. 33, p. 6049-6058, Sep 7 2017.

HAMMERLING, U.; BERGMAN LAURILA, J.; GRAFSTROM, R.; ILBACK, N. G. Consumption of Red/Processed Meat and Colorectal Carcinoma: Possible Mechanisms Underlying the Significant Association. **Crit Rev Food Sci Nutr**, 56, n. 4, p. 614-634, 2016.

HOLME, O.; LOBERG, M.; KALAGER, M.; BRETTHAUER, M. *et al.* Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. **Ann Intern Med**, 168, n. 11, p. 775-782, Jun 5 2018.

HONDA, K.; LITTMAN, D. R. The microbiome in infectious disease and inflammation. **Annu Rev Immunol**, 30, p. 759-795, 2012.

IARC. **Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)**. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2020 Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>.

IMPERIALE, T. F.; ABHYANKAR, P. R.; STUMP, T. E.; EMMETT, T. W. Prevalence of Advanced, Precancerous Colorectal Neoplasms in Black and White Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, 155, n. 6, p. 1776-1786 e1771, Dec 2018.

IMPERIALE, T. F.; RANSOHOFF, D. F.; ITZKOWITZ, S. H.; LEVIN, T. R. *et al.* Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. **N Engl J Med**, 370, n. 14, p. 1287-1297, Apr 3 2014.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. : 120 p. 2019.

ISSA, I. A.; NOUREDDINE, M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. **World J Gastroenterol**, 23, n. 28, p. 5086-5096, Jul 28 2017.

JASPERSON, K. W.; TUOHY, T. M.; NEKLASON, D. W.; BURT, R. W. Hereditary and familial colon cancer. **Gastroenterology**, 138, n. 6, p. 2044-2058, Jun 2010.

JEYAKUMAR, A.; DISSABANDARA, L.; GOPALAN, V. A critical overview on the biological and molecular features of red and processed meat in colorectal carcinogenesis. **J Gastroenterol**, 52, n. 4, p. 407-418, Apr 2017.

KAMINSKI, M. F.; ROBERTSON, D. J.; SENORE, C.; REX, D. K. Optimizing the Quality of Colorectal Cancer Screening Worldwide. **Gastroenterology**, 158, n. 2, p. 404-417, Jan 2020.

KASTRINOS, F.; SAMADDER, N. J.; BURT, R. W. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, 158, n. 2, p. 389-403, 2020.

KATONA, B. W.; WEISS, J. M. Chemoprevention of Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, 158, n. 2, p. 368-388, Jan 2020.

KERR, J.; ANDERSON, C.; LIPPMAN, S. M. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. **The Lancet Oncology**, 18, n. 8, p. e457-e471, 2017.

KEUM, N.; GIOVANNUCCI, E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, 16, n. 12, p. 713-732, Dec 2019.

KOHLER, L. N.; HARRIS, R. B.; OREN, E.; ROE, D. J. *et al.* Adherence to Nutrition and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Development of Colorectal Adenoma. **Nutrients**, 10, n. 8, Aug 16 2018.

KUIPERS, E. J.; GRADY, W. M.; LIEBERMAN, D.; SEUFFERLEIN, T. *et al.* Colorectal cancer. **Nat Rev Dis Primers**, 1, p. 15065, Nov 5 2015.

LADABAUM, U.; DOMINITZ, J. A.; KAHL, C.; SCHOEN, R. E. Strategies for Colorectal Cancer Screening. **Gastroenterology**, 158, n. 2, p. 418-432, Jan 2020.

LEVIN, T. R.; CORLEY, D. A.; JENSEN, C. D.; SCHOTTINGER, J. E. *et al.* Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-Based Population. **Gastroenterology**, 155, n. 5, p. 1383-1391 e1385, Nov 2018.

LIN, K. J.; CHEUNG, W. Y.; LAI, J. Y.; GIOVANNUCCI, E. L. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. **Int J Cancer**, 130, n. 2, p. 419-430, Jan 15 2012.

MA, H.; BROSENS, L. A. A.; OFFERHAUS, G. J. A.; GIARDIELLO, F. M. *et al.* Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. **Pathology**, 50, n. 1, p. 49-59, Jan 2018.

MANN, S. D.; SIDHU, M. D.; GOWIN, K. D. Understanding the Mechanisms of Diet and Outcomes in Colon, Prostate, and Breast Cancer; Malignant Gliomas; and Cancer Patients on Immunotherapy. **Nutrients**, 12, n. 8, Jul 26 2020.

MARMOL, I.; SANCHEZ-DE-DIEGO, C.; PRADILLA DIESTE, A.; CERRADA, E. *et al.* Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. **Int J Mol Sci**, 18, n. 1, p. 158-197, Jan 19 2017.

MCGETTIGAN, M.; CARDWELL, C. R.; CANTWELL, M. M.; TULLY, M. A. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. **Cochrane Database Syst Rev**, 5, p. CD012864, May 3 2020.

MEHRABAN FAR, P.; ALSHAHRANI, A.; YAGHOUBI, M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: A meta-analysis. **World J Gastroenterol**, 25, n. 30, p. 4278-4291, Aug 14 2019.

MILLER, E. A.; PINSKY, P. F.; SCHOEN, R. E.; PROROK, P. C. *et al.* Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, 4, n. 2, p. 101-110, 2019.

MURPHY, N.; JENAB, M.; GUNTER, M. J. Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, 15, n. 11, p. 659-670, Nov 2018.

MURPHY, N.; MORENO, V.; HUGHES, D. J.; VODICKA, L. *et al.* Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. **Mol Aspects Med**, 69, p. 2-9, Oct 2019.

NA, H. K.; LEE, J. Y. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. **Int J Mol Sci**, 18, n. 6, May 24 2017.

NAVARRO, M.; NICOLAS, A.; FERRANDEZ, A.; LANAS, A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. **World J Gastroenterol**, 23, n. 20, p. 3632-3642, May 28 2017.

NISHIDA, A.; INOUE, R.; INATOMI, O.; BAMBA, S. *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clin J Gastroenterol**, 11, n. 1, p. 1-10, Feb 2018.

OLIVEIRA, M. M. d.; LATORRE, M. d. R. D. d. O.; TANAKA, L. F.; ROSSI, B. M. *et al.* Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 21, n. 0, p. e180012, Ago 27 2018.

PARK, J.; MORLEY, T. S.; KIM, M.; CLEGG, D. J. *et al.* Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nat Rev Endocrinol**, 10, n. 8, p. 455-465, Aug 2014.

PEREZ, R. O.; PROSCURSHIM, I.; JULIÃO, G. S.; PICOLO, M. *et al.* Instalação e resultados preliminares de programa de rastreamento populacional de câncer colorretal em município brasileiro. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, 21, n. 1, p. 12-15, 2008.

PETERS, U.; BIEN, S.; ZUBAIR, N. Genetic architecture of colorectal cancer. **Gut**, 64, n. 10, p. 1623-1636, Oct 2015.

PULTE, D.; JANSEN, L.; BRENNER, H. Social disparities in survival after diagnosis with colorectal cancer: Contribution of race and insurance status. **Cancer Epidemiol**, 48, p. 41-47, Jun 2017.

QASEEM, A.; CRANDALL, C. J.; MUSTAFA, R. A.; HICKS, L. A. *et al.* Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. **Ann Intern Med**, 171, n. 9, p. 643-654, Nov 5 2019.

RAN, T.; CHENG, C. Y.; MISSELWITZ, B.; BRENNER, H. *et al.* Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies-A Systematic Review. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 17, n. 10, p. 1969-1981 e1915, Sep 2019.

RASKOV, H.; POMMERGAARD, H. C.; BURCHARTH, J.; ROSENBERG, J. Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. **World J Gastroenterol**, 20, n. 48, p. 18151-18164, Dec 28 2014.

ROBERTSON, D. J.; LEE, J. K.; BOLAND, C. R.; DOMINITZ, J. A. *et al.* Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, 152, n. 5, p. 1217-1237 e1213, Apr 2017.



ROCK, C. L.; THOMSON, C.; GANSLER, T.; GAPSTUR, S. M. *et al.* American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. **CA Cancer J Clin**, 70, n. 4, p. 245-271, Jul 2020.

RONCUCCI, L.; MARIANI, F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? **Eur J Intern Med**, 26, n. 10, p. 752-756, Dec 2015.

ROSSI, M.; JAHANZAIB ANWAR, M.; USMAN, A.; KESHAVARZIAN, A. *et al.* Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. **Cancers (Basel)**, 10, n. 2, Jan 30 2018.

SAUS, E.; IRAOLA-GUZMAN, S.; WILLIS, J. R.; BRUNET-VEGA, A. *et al.* Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. **Mol Aspects Med**, 69, p. 93-106, Oct 2019.

SCHREUDERS, E. H.; RUCO, A.; RABENECK, L.; SCHOEN, R. E. *et al.* Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. **Gut**, 64, n. 10, p. 1637-1649, Oct 2015.

SCHUTZE, M.; BOEING, H.; PISCHON, T.; REHM, J. *et al.* Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. **BMJ**, 342, p. d1584, Apr 7 2011.

SHAUKAT, A.; KAHI, C. J.; BURKE, C. A.; RABENECK, L. *et al.* ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. **Am J Gastroenterol**, 116, n. 3, p. 458-479, Mar 1 2021.

SKYRUD, K. D.; MYKLEBUST, T. A.; BRAY, F.; ERIKSEN, M. T. *et al.* How Many Deaths from Colorectal Cancer Can Be Prevented by 2030? A Scenario-Based Quantification of Risk Factor Modification, Screening, and Treatment in Norway. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 26, n. 9, p. 1420-1426, Sep 2017.

SONG, M.; CHAN, A. T.; SUN, J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, 158, n. 2, p. 322-340, Jan 2020.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, 71, n. 3, p. 209-249, May 2021.

TEO, C. H.; NG, C. J.; BOOTH, A.; WHITE, A. Barriers and facilitators to health screening in men: A systematic review. **Soc Sci Med**, 165, p. 168-176, Sep 2016.

UMEZAWA, S.; HIGURASHI, T.; KOMIYA, Y.; ARIMOTO, J. *et al.* Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. **Cancer Sci**, 110, n. 10, p. 3018-3026, Oct 2019.

VAN BLARIGAN, E. L.; FUCHS, C. S.; NIEDZWIECKI, D.; ZHANG, S. *et al.* Association of Survival With Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. **JAMA Oncol**, 4, n. 6, p. 783-790, Jun 1 2018.

VARELA-REY, M.; WOODHOO, A.; MARTINEZ-CHANTAR, M. L.; MATO, J. M. *et al.* Alcohol, DNA methylation, and cancer. **Alcohol Res**, 35, n. 1, p. 25-35, 2013.

VART, G.; BANZI, R.; MINOZZI, S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. **Prev Med**, 55, n. 2, p. 87-92, Aug 2012.

VIEIRA, A. R.; ABAR, L.; CHAN, D. S. M.; VINGELIENE, S. *et al.* Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. **Ann Oncol**, 28, n. 8, p. 1788-1802, Aug 1 2017.

WARREN ANDERSEN, S.; BLOT, W. J.; LIPWORTH, L.; STEINWANDEL, M. *et al.* Association of Race and Socioeconomic Status With Colorectal Cancer Screening, Colorectal Cancer Risk, and Mortality in Southern US Adults. **JAMA Netw Open**, 2, n. 12, p. e1917995, Dec 2 2019.

WCRF/AICR. **Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer**. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Continuous Update Project Expert Report 2018.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cell Mol Life Sci**, 74, n. 16, p. 2959-2977, Aug 2017.

WHITE, A.; IRONMONGER, L.; STEELE, R. J. C.; ORMISTON-SMITH, N. *et al.* A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. **BMC Cancer**, 18, n. 1, p. 906, Sep 20 2018.

WOLF, A. M. D.; FONTHAM, E. T. H.; CHURCH, T. R.; FLOWERS, C. R. *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 4, p. 250-281, Jul 2018.

WONG, S. H.; YU, J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, 16, n. 11, p. 690-704, Nov 2019.

XIE, F.; YOU, Y.; HUANG, J.; GUAN, C. *et al.* Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. **J Sport Health Sci**, 10, n. 1, p. 4-13, Jan 2021.