



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Cirurgia e Anatomia

LETÍCIA CRISTINA HIROTANI RIBEIRO

**Prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua associação
com fatores de risco em um centro de colonoscopia ambulatorial**

RIBEIRÃO PRETO
2023

LETÍCIA CRISTINA HIROTANI RIBEIRO

**Prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua associação
com fatores de risco em um centro de colonoscopia ambulatorial**

Versão Corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre pelo Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP)

Orientador: Prof. Dr. Marley Ribeiro Feitosa

RIBEIRÃO PRETO

2023

AUTORIZAÇÃO PARA REPRODUÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ribeiro, Letícia Cristina Hirotani

Prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua associação com fatores de risco em um centro de colonoscopia ambulatorial. Ribeirão Preto, 2022.

61 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Marley Ribeiro Feitosa.

1. Colonoscopia. 2. Adenoma. 3. Adenocarcinoma.
4. Neoplasias colorretais. 5. Fatores de risco. 6. Epigenética

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: RIBEIRO, Letícia Cristina Hirovani

Título: **Prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua associação com fatores de risco em um centro de colonoscopia ambulatorial**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre pelo Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP)

Data da Defesa: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura:

Prof. Dr. Marley Ribeiro Feitosa - Orientador e Presidente da Banca Examinadora

Assinatura:

Dedico este trabalho a todos os pacientes, com os quais tive a oportunidade de conviver e trocar experiências, mas principalmente a minha avó Yassuko Kinoshita Hirotsu, minha inspiração para estudar sobre as doenças colorretais na tentativa de lhe ter ofertado um cuidado de forma digna e humanizada.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me presentear com a vida e com a família que tenho, estando sempre ao meu lado, guiando, amparando e proporcionando todos os momentos vividos.

Ao **Prof. Dr. Marley Ribeiro Feitosa**, pela paciência, amizade, oportunidade, generosidade em dividir seus conhecimentos desde a época da residência em oncologia e pela confiança depositada ao longo desses anos. Nenhuma palavra ou gesto poderá descrever toda gratidão, admiração e carinho que tenho por você.

Aos **Prof. Dr. Omar Féres e Prof. Dr. José Joaquim Ribeiro da Rocha** agradeço pela oportunidade, confiança e por todos os seus ensinamentos.

À minha **família** por ser força, carinho e amparo. Obrigada por investirem na minha formação pessoal e profissional, ensinar sobre os valores da vida, honra, dignidade, honestidade, compaixão, fé, respeito e principalmente amor, vocês são os melhores presentes que eu tenho e minhas filhas de quatro patas, **Eevee e Capitu**.

Ao **Felipe Akira Nakayama**, que me acolheu, ouviu e apoiou nos dias mais difíceis e quando estive doente, tornando-se peça chave de minha recuperação. Não tenho como agradecer por tudo que você fez.

Às minhas amigas **Lígia Ayres e Manoella Monutti**, pela nossa amizade e cumplicidade.

Às minhas amigas **Juliana Larissa e Aline Seixas**. Obrigada por me acolherem e ensinaram o que é ser enfermeira e além disso, demonstrar valor da amizade. Agradeço por todo amor, zelo e ajuda na escala sempre que precisei.

À **equipe de enfermagem da Clínica Médica** que depositam em mim tanta confiança e carinho.

Ao **Prof. Dr. Rogério Serafim Parra, Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto** pelas contribuições durante o exame de qualificação.

Ao **Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, em especial **Juliana**, secretária do programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, pelas orientações, atenção, paciência e cordialidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

RIBEIRO, L. C. H. **Prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua associação com fatores de risco em um centro de colonoscopia ambulatorial.** [Dissertação]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; 2022.

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia maligna que se desenvolve a partir de células do intestino grosso. O adenocarcinoma colorretal é o subtipo mais comum do cólon e reto, desenvolvendo-se através de um processo dinâmico e multifatorial, a partir de um pólipó adenomatoso, uma neoplasia benigna que se apresenta como projeção única ou múltipla na mucosa colônica. Estimam-se que 75% dos casos de CCR sejam classificados como esporádicos e não familiares, resultando da ação cumulativa de agentes epigenéticos. Dentre esses fatores de risco, destacam-se o consumo de carne, a baixa ingestão de fibras vegetais, tabagismo, etilismo, sedentarismo e obesidade. Os estudos que associam esses fatores de risco ao surgimento de CCR na população brasileira são escassos. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de neoplasias colorretais e sua relação com fatores de risco epigenéticos, em pacientes submetidos a colonoscopia ambulatorial. **Método:** trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo de natureza quantitativa, realizado no Centro de Endoscopia da Proctogastroclínica, aprovado pelo comitê de ética institucional. Foram selecionados indivíduos adultos, submetidos à colonoscopias entre julho de 2016 a dezembro de 2019. Os dados foram obtidos a partir de três instrumentos: um questionário sobre hábitos de vida, laudos das colonoscopias e prontuários médicos eletrônicos. Realizou-se análise da prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e taxa de exposição aos fatores de risco epigenéticos para o CCR. A significância da associação entre neoplasias e fatores de risco foi avaliada por meio do teste exato de Fisher. **Resultados:** Foram avaliados 12264 pacientes, com predomínio do sexo feminino (n=7692/ 62,7%), com idade média de 52,3 ± 13,7 anos. A principal indicação para o exame de colonoscopia foi rastreamento de CCR (n= 5931/ 48,4%). A prevalência das neoplasias do cólon nos indivíduos avaliados teve a seguinte distribuição: adenomas colorretais (n=3900/31,8%), adenoma colorretal avançado (n= 657/5,4%) e adenocarcinoma (n= 182/1,5%). As neoplasias malignas e benignas foram mais prevalentes no cólon distal/ reto. Os fatores de risco para CCR foram: consumo de carne processada (n= 10371/ 84,6%), sedentarismo (n= 9028/ 73,6%), baixo consumo de fibras vegetais (n= 8919/ 72,7%), consumo elevado de carne vermelha (n= 8641/ 70,5%), etilismo (n= 3449/ 28,1%), obesidade (n= 3217/ 26,2%) e tabagismo (n= 1216/ 9,9%). Na análise univariada a presença de adenomas colorretais associou-se ao tabagismo (14,9% x 7,6%; p<0,001), sedentarismo (76,6% x 72,7%; p=0,001) e obesidade (34,0% x 22,6%; p<0,001). A presença de adenomas avançados associou-se ao consumo de carne processada (89,3% x 84,3%; p<0,001), tabagismo (16,9% x 9,5%; p<0,001), etilismo (37,6% x 27,6%; p<0,001) e obesidade (34,6% x 25,8%; p<0,001). A presença de adenocarcinoma associou-se ao etilismo (31,9% x 28,1%; p<0,001) e sedentarismo (87,4% x 73,4%; p<0,001). **Conclusão:** No presente estudo observou-se elevada prevalência de neoplasias colorretais e de exposição aos fatores de risco epigenéticos. No geral, a presença de neoplasias colorretais associou-se ao consumo de carne processada, tabagismo, etilismo, obesidade e sedentarismo.

Palavras chave: colonoscopia, adenoma, adenocarcinoma, neoplasias colorretais, fatores de risco, epigenética.

ABSTRACT

RIBEIRO, L. C. H. **Prevalence of colorectal adenomas and adenocarcinomas and their association with risk factors in an outpatient colonoscopy center.** [Master's Dissertation]. Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto; 2022.

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is a malignant neoplasm that develops from cells of the bowel. Colorectal adenocarcinoma is the most common subtype of the colon and rectum, developing through a dynamic and multifactorial process, from an adenomatous polyp, a benign neoplasm that presents as a single or multiple projection in the colonic mucosa. It is estimated that 75% of cases of CRC are classified as sporadic and unfamiliar, resulting from the cumulative action of epigenetic agents. Among these risk factors, meat consumption, low intake of plant fibers, smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle and obesity stand out. Studies associating these risk factors with the onset of CRC in the Brazilian population are scarce. **Objective:** To evaluate the prevalence of colorectal neoplasms and their relationship with epigenetic risk factors in patients undergoing outpatient colonoscopy. **Method:** this is a descriptive, retrospective study of a quantitative nature, carried out at the Endoscopy Center of the Proctogastroclinic, approved by the institutional ethics committee. Adult individuals submitted to colonoscopies between July 2016 and December 2019 were selected. Data were obtained from three instruments: a questionnaire on life habits, colonoscopy reports and electronic medical records. The prevalence of colorectal adenomas and adenocarcinomas and the rate of exposure to epigenetic risk factors for CRC was performed. The significance of the association between neoplasms and risk factors was assessed using Fisher's exact test. **Results:** We evaluated 12264 patients, with predominance of females (n=7692/ 62.7%), with a mean age of 52.3 ± 13.7 years. The main indication for colonoscopy was screening for RCC (n= 5931/ 48.4%). The prevalence of colon neoplasms in the individuals evaluated had the following distribution: colorectal adenomas (n=3900/31.8%), advanced colorectal adenoma (n= 657/5.4%) and adenocarcinoma (n= 182/1.5%). Malignant and benign neoplasms were more prevalent in the distal/rectum colon. The risk factors for CRC were: consumption of processed meat (n= 10371/ 84.6%), sedentary lifestyle (n= 9028/ 73.6%), low consumption of plant fibers (n= 8919/ 72.7%), high consumption of red meat (n= 8641/ 70.5%), alcohol consumption (n= 3449/ 28.1%), obesity (n= 3217/ 26.2%) and smoking (n= 1216/ 9.9%). In the univariate analysis, the presence of colorectal adenomas was associated with smoking (14.9% x 7.6%; $p < 0.001$), sedentary lifestyle (76.6% x 72.7%; $p = 0.001$) and obesity (34.0% x 22.6%; $p < 0.001$). The presence of advanced adenomas was associated with the consumption of processed meat (89.3% x 84.3%; $p < 0.001$), smoking (16.9% x 9.5%; $p < 0.001$), alcohol consumption (37,6% x 27,6%; $p < 0,001$) and obesity (34.6% x 25.8%; $p < 0.001$). The presence of adenocarcinoma was associated with alcohol consumption (31.9% x 28.1%; $p < 0.001$) and sedentary lifestyle (87.4% x 73.4%; $p < 0.001$). **Conclusion:** In the present study, a high prevalence of colorectal neoplasms and exposure to epigenetic risk factors was observed. In general, the presence of colorectal neoplasms was associated with the consumption of processed meat, smoking, alcohol consumption, obesity and sedentary lifestyle.

Keywords: colonoscopy, adenoma, adenocarcinoma, colorectal neoplasms, risk factors, epigenetic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da coleta de dados

Figura 2. Distribuição etária na população estudada.

Figura 3. Distribuição do número total de adenomas e adenocarcinomas de acordo com a localização colorretal.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características endoscópicas

Tabela 2. Análise univariada da exposição aos fatores de risco em pacientes de acordo com grupo etário.

Tabela 3. Análise univariada da frequência de exposição aos fatores de risco do CCR em pacientes com e sem adenoma colorretal

Tabela 4. Análise univariada da frequência de exposição aos fatores de risco do CCR em pacientes com e sem adenoma colorretal avançado

Tabela 5. Análise univariada da frequência de exposição aos fatores de risco do CCR em pacientes com e sem câncer colorretal..

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ACS - Sociedade Americana de Câncer (*American Cancer Society*)

AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta

AIPC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

CCR - Câncer colorretal

IMC - Índice de massa corpórea

INCA - Instituto Nacional do Câncer Alencar Gomes da Silva

FAP – Polipose Adenomatosa Familiar (*Familial Adenomatous Polyposis*)

HNPCC – Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)

FIT – Teste Imunohistoquímico Fecal (*Fecal Immunohistochemical Test*)

HCFMRP/USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

< - Menor

≥ - Maior ou igual

CNS – Conselho Nacional de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Epidemiologia do câncer colorretal	14
1.2 Fatores de Risco	16
1.3 Diagnóstico.....	19
1.4 Lacuna do conhecimento	21
2 OBJETIVO	24
3 MÉTODO	26
3.1 Tipo de pesquisa	26
3.2 Local e período da coleta de dados	26
3.3 População	26
3.5 Cálculo amostral.....	27
3.6 Aspectos éticos	27
3.7 Análise estatística	28
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIA	48
ANEXOS	57

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer colorretal

O câncer colorretal (CCR) é considerado um problema de saúde pública mundial, sendo o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo e a neoplasia maligna mais comum do sistema digestivo, além de ser a segunda causa de morte relacionada ao câncer, em ambos os sexos, em todo o mundo. Para o ano de 2020, foram estimados 1.931.590 novos casos em ambos os sexos, correspondendo a aproximadamente 10% de todas as neoplasias previstas (SUNG; FERLAY; SIEGEL, 2021).

Estimou-se no mesmo período que cerca de 935 mil mortes por CCR ocorreram, tornando esse tipo de câncer a segunda causa de morte mais prevalente, perdendo somente para o câncer de pulmão (KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou para os anos de 2020-2022 o diagnóstico de 41.010 novos casos anuais de CCR considerando homens e mulheres. Em relação à mortalidade, o mesmo instituto reportou que 18.867 óbitos por CCR ocorreram no nosso país em 2017 (INCA, 2019).

As taxas de incidência do CCR variam entre as diferentes regiões do mundo e tradicionalmente mais alta a incidência em países desenvolvidos e industrializados, enquanto os países em desenvolvimento apresentavam menores taxas (FERLAY, et al., 2020). No entanto, em muitos países que se transferiram para níveis mais elevados de desenvolvimento humano, a incidência de CCR aumentou notavelmente nos últimos 15 anos (SUNG; FERLAY; SIEGEL, 2021).

Apesar da tendência de estabilização ou de diminuição do número de casos novos de CCR em países desenvolvidos, no Brasil tem-se observado efeito inverso, que pode ser explicado pela transição epidemiológica da população brasileira com aumento do número de idosos, assim como mudança dos hábitos de vida com estilo ocidentalizado, maior exposição aos fatores de risco: jornadas de trabalho prolongadas, aumento da obesidade, dieta pobre em fibras vegetais, assim como acesso a exames diagnósticos, alta demanda de atendimento, diagnóstico tardio, baixa densidade tecnológica de algumas regiões brasileiras e a deficiência de profissionais especializados em diversas regiões do país (INCA, 2019).

O aumento da doença em nosso país vão ao encontro com as estimativas da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (AIPC), a qual estima aumento em 80%

na taxa de detecção do CCR na América Latina até o ano de 2030 (FERLAY et al., 2020). Essa tendência de aumento das taxas de incidência do câncer colorretal observada nos países em desenvolvimento parece ocorrer, em parte, devido a mudanças ambientais, motivadas pelo processo de globalização e transição econômica (SANGUINETTI; LOTERO POLESEL; PISCOYA, et al., 2020; SIERRA; SOERJOMATARAM; ANTONI, et al., 2016).

O câncer colorretal abrange tumores que se desenvolvem por meio do acúmulo sequencial de alterações genéticas e epigenéticas do epitélio colorretal que transformam a mucosa normal para o fenótipo maligno e invasivo (MARLEY; NAN, 2016).

Este crescimento anormal, com projeção ou elevação de tecidos circunscritos da mucosa do intestino é conhecido como pólipos, podendo ser originado em qualquer camada da parede intestinal. Seu surgimento está relacionado à idade, com aumento na taxa de detecção a partir dos 50 anos (IJSPEERT; MEDEMA; DEKKER, et al., 2015).

Os pólipos podem ser pediculados ou sésseis, de tamanho variado e subdivididos em três subtipos principais: hiperplásico, hamartomatoso e serrilhado (ROCHA, 2011). Os pólipos neoplásicos ainda se subdividem em: adenomas, tumores submucosos de origem epitelial, não-epitelial, como miomas, lipomas e outras formas mais raras (MARLEY; NAN, 2016).

Os adenomas possuem maior potencial de malignização (KEUM, NANA; GIOVANNUCCI, 2019). A progressão de adenoma a carcinoma é sugerida de longa data (IJSPEERT; MEDEMA; DEKKER, et al., 2015), sendo a malignização caracterizada por alterações histológicas partindo de um clone celular em uma glândula na superfície do adenoma (ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE, et al., 2017).

Quando as modificações celulares estão restritas à lâmina própria, denomina-se displasia ou carcinoma *in situ* (ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE, et al., 2017). A lesão apresenta uma nova condição à medida que essa estrutura com características displásicas infiltram a submucosa, podendo invadir outros tecidos, caracterizando-se como carcinoma invasivo (IJSPEERT; MEDEMA; DEKKER, et al., 2015; KANTHAN; SENGER; KANTHAN, 2012.).

Em relação aos pólipos adenomatosos e lesões sésseis serrilhadas, ainda é desconhecida a mutação que induz a malignização, embora saiba-se que o câncer

resultante se origina de múltiplas alterações genéticas (IJSPEERT; MEDEMA; DEKKER, et al., 2015; KANTHAN; SENGER; KANTHAN, 2012.).

Os adenomas originados da mucosa colônica são os pólipos colorretais mais frequentes, e podem ser definidos como neoplasias benignas que antecedem o CCR. Tais lesões da mucosa se apresentam como projeções únicas ou múltiplas, sendo divididos em três subtipos histológicos: tubular, tubuloviloso e viloso quanto a sua constituição, e também são classificados quanto ao grau de displasia, que pode ser baixo, moderado ou alto (MARLEY; NAN, 2016; YANG et al., 2016). A displasia de alto grau é usada como marcador de malignidade em potencial (ROCHA, 2011).

O pólipo também pode ser classificado como pólipo avançado, sendo este uma lesão com maior risco para desenvolvimento do CCR e pode ser definido como: lesão maior ou igual a um centímetro, presença de três ou mais adenomas de qualquer tamanho e se houver presença de componente viloso ou carcinoma (CALDERWOOD; LASSER; ROY, 2016; STRUM, 2016).

Tendo em vista que o adenoma intestinal é uma lesão benigna que apresenta potencial para malignização para displasia e, posteriormente adenocarcinoma, a forma histológica mais comum do CCR, a detecção precoce e retirada do pólipo é relevante na prevenção do CCR (KANTHAN; SENGER; KANTHAN, 2012; ROCHA, 2011).

A sintomatologia do CCR, em geral, manifesta-se e torna-se mais frequente à medida que o tumor progride. As queixas mais comuns incluem a mudança no hábito intestinal (diarreia ou constipação), perda de peso sem motivo aparente, dor abdominal ou desconforto constante, presença de sangue nas fezes e dor ao evacuar (INCA, 2021).

1.2 Fatores de Risco

Estimam-se que 75% dos casos de CCR sejam classificados como esporádicos e não familiares resultando da ação cumulativa da exposição a fatores de risco (KOLLIGS, 2016; KONTOU; PSALTOPOULOU; SOUPOS, et al. 2012.; LAN; YANG; CHANG, et al., 2012; MARLEY; NAN, 2016).

A presença de fatores de risco modificáveis como: consumo de carne vermelha ou processada, baixa ingestão de fibras vegetais, tabagismo, etilismo, obesidade e

inatividade física pode estar associada ao surgimento dos adenomas colorretais e do adenocarcinoma, principal subtipo histológico de CCR (ARNOLD; SIERRA; LAVERSANNE, et al., 2017; HERMANN; ROHRMANN; LINSEISEN, et al., 2009; LAN; YANG; CHANG, et al., 2012). Portanto, em relação aos fatores de risco:

Alto Consumo de carne vermelha e/ou processada: As carnes são fontes ricas de ácidos graxos, que foram postulados como possíveis fatores de risco CCR. A quantidade e os tipos de agentes cancerígenos que se acumulam em carnes cozidas dependem do tipo de carne, dos métodos de cozimento, temperatura e duração do cozimento (CARR; HOLLECZEK; STEGMAIER, et al., 2017; JOSHI; KIM; LEWINGER, et al., 2015). Os compostos N-nitrosos carcinogênicos podem ser encontrados em muitas carnes processadas e podem ser formados de forma endógena após a ingestão de carne vermelha no intestino com auxílio da flora colônica (CARR; JANSEN; BIENERT, et al., 2017). Além disso, o processo de cozinhar carnes em elevadas temperaturas leva à formação de outros agentes químicos cancerígenos; especificamente, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. Finalmente, a carne vermelha também é fonte de ferro heme, presente apenas em alimentos de origem animal, que pode promover o dano oxidativo, além de participar no processo de N-nitrosação endógena do intestino (CARR; HOLLECZEK; STEGMAIER, et al., 2017; JOSHI; KIM; LEWINGER, et al., 2015).

Baixo consumo de fibras vegetais: os alimentos específicos associados à diminuição do CCR incluem frutas, verduras e legumes. Essa associação tem sido atribuída pelos efeitos de determinados compostos contidos nesses alimentos como as vitaminas e minerais. Estudos experimentais demonstraram que as vitamina C, carotenóides, selênio, folato, tocoferóis, flavonoides e ácido fólico são conhecidos por influenciar a microbiota e proteger o trato gastrointestinal de metabólitos prejudiciais (MASRI; CHALHOUB; SHARARA, 2015), uma vez que atuam reduzindo as concentrações de agentes cancerígenos intestinais devido ao aumento da massa fecal, diminuição do tempo de trânsito colônico e menor fermentação bacteriana de amido resistente a ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (SIVAPRAKASAM; PRASAD; SINGH, 2016).

O butirato, o principal AGCC produzido pela fermentação colônica, é a fonte de energia preferida para colonócitos (SEARS; GARRETT, 2014) e pode aumentar a apoptose e inibir a proliferação de células cancerígenas (LOUIS; HOLD; FLINT, 2014).

Obesidade: os adipócitos produzem uma variedade de proteínas que causam níveis elevados de insulina, além de adipocitocinas inflamatórias, somatomedina C e o fator de crescimento do endotélio vascular), o que, por sua vez, podem levar à inflamação crônica, estimular o crescimento de células mutadas, e à liberação de carcinógenos, assim como pode estar associada com maior chance de desenvolvimento de pólipos adenomatosos (AKINYEMIJU; WIENER; PISU, 2017). A literatura aponta a associação entre o índice de massa corpórea (IMC) e maior risco de CCR, principalmente em homens e câncer do cólon (LOGGMAN; DE NES; HEIL, et al., 2021).

Sedentarismo: o comportamento sedentário tem sido associado ao aumento dos índices de incidência e mortalidade do CCR. O comportamento sedentário também está associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, mortalidade específica para CRC e menor qualidade de vida em sobreviventes da doença. Até um quinto dos CCRs em países industrializados foram atribuídos ao excesso de peso e atividade física insuficiente, refletindo a vida moderna, o trabalho e o deslocamento em um ambiente destinado a evitar o trabalho físico (SCHMID; LEITZMANN, 2014).

Tabagismo: a fumaça do tabaco contém aproximadamente 4.000 produtos químicos tóxicos, incluindo gases oxidativos, metais pesados, cianeto e pelo menos 50 carcinógenos. A grande maioria pertence a três grupos: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e nitrosaminas, estas últimas relacionadas com a nicotina (LEE; HONG; LEE, et al. 2016).

A nicotina é um dos ingredientes ativos e o principal componente do tabagismo, a substância age por meio da ligação e ativação de receptores nicotínicos de acetilcolina, sendo assim, não é uma substância que causa diretamente o câncer, devido sua participação na carcinogênese por meio da atuação como intermediária de macromoléculas, produzindo como resultado nitrosaminas específicas do tabaco. Pesquisas associam o tabaco a uma maior formação de pólipos serrilhados e demonstram que a nicotina pode aumentar a migração celular do CCR por indução de fibronectina (DASGUPTA; RIZWANI; PILLAI, et al. 2009; AMITAY; CARR; JANSEN, et al. 2020) no entanto, os efeitos e mecanismos da carcinogênese não estão totalmente elucidados.

Álcool: a ingestão de álcool tem sido associada à mortalidade de várias doenças, incluindo certos tipos de câncer, doenças cardiovasculares, diabetes

mellitus, doenças do fígado e obesidade (SVENSSON et al., 2016; ZHOU et al., 2016). O consumo de álcool mostrou incitar a resposta inflamatória e seu consumo prolongado pode induzir inflamação sistêmica, devido o aumento da permeabilidade da membrana intestinal e os lipopolissacarídeos presentes na substância serem capazes de produzir antígenos, liberando citocinas pró-inflamatórias (AMITAY; CARR; JANSEN, et al. 2020) Além de que, a ingestão deste pode aumentar o risco de CCR através de duas maneiras: a oxidação de etanol em acetaldeído e subsequentemente acetato, resultando em exposição celular ao metabolito potencialmente cancerígeno acetaldeído, e a via metabólica do folato onde o álcool atua como um antagonista, resultando em deficiência de folato, o que pode levar à hipo-metilação do DNA e síntese de DNA aberrante (ZHENG; YU; CHEN, et al. 2019), assim como mutações no gene p53 e surgimento de adenomas (HERMANN; ROHRMANN; LINSEISEN, et al., 2009; ROSSI; JAHANZAIB ANWAR; USMAN, et al., 2018).

1.3 Diagnóstico

De acordo com as diretrizes internacionais da Sociedade Americana de Câncer (ACS), os exames de rastreamento são indicados de acordo com o risco pessoal da doença (INCA, 2016; WOLF; FONTHAM; CHURCH, et al., 2018).

Os indivíduos classificados como de médio risco são aqueles acima de 50 anos de idade que não apresentam sintomas, não são portadores de doença inflamatória ou não possuem história familiar de câncer colorretal, mama e/ou endométrio. No entanto, os indivíduos que fazem parte do grupo de risco aumentado e alto risco apresentam características específicas, tais como história pessoal de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos, história pessoal de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou doença de Crohn), história familiar de câncer colorretal ou pólipos, história familiar conhecida de síndrome de câncer colorretal hereditária, como Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) ou 26 síndrome de Lynch (Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose - HNPCC) (HERMANN; ROHRMANN; LINSEISEN, et al., 2009; ACS, 2018).

No Brasil, a publicação no Caderno de Atenção Primária sobre o rastreamento afirma que o rastreamento dos cânceres de cólon e reto é recomendado para pessoas de 50 a 75 anos, usando sangue oculto de fezes, colonoscopia ou sigmoidoscopia

(BRASIL, 2010). Por conseguinte, é importante também a identificação precoce das principais manifestações clínicas dos cânceres de cólon e reto, de modo a proporcionar acesso oportuno à investigação diagnóstica e ao tratamento da doença em fases iniciais (INCA, 2021).

A pesquisa de sangue oculto nas fezes guaiaco (g-FOBT) baseia-se na atividade pseudoperoxidase que a porção da hemoglobina exerce, causando a oxidação de um composto fenólico (ácido alfaguaiacônico) pela ação do peróxido de hidrogênio da solução de desenvolvimento, formando uma estrutura quinona. Esta reação química torna-se visível se houver presença de sangue nas fezes (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE; DAVIDSON; BARRY, et al. 2021).

A retossigmoidoscopia é um exame que permite visualizar a parte final do intestino grosso, o sigmoide e o reto. Pode ser rígida (mais adequada para o exame retal) ou flexível (atingindo a parte inferior do cólon). Exige preparo, e, se necessário, sedação. Incluem redução de custos e riscos quando comparada com a colonoscopia (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE; DAVIDSON; BARRY, et al. 2021).

O enema de bário com duplo contraste é um exame radiológico em que o ar é injetado após a remoção do bário previamente introduzido no cólon por via baixa, o que faz que as 27 lesões sejam evidenciadas pelo bário (contraste) que ficou retido. Foi considerado o método de escolha para a investigação das lesões do intestino grosso, mas atualmente, por ser um exame complexo seu uso é bastante restrito (REX; BOLAND; DOMINITZ, et al., 2017).

O teste imunohistoquímico fecal (FIT) utiliza anticorpos para a detecção da hemoglobina humana intacta ou os produtos da sua degradação nas fezes. Apresenta maior especificidade em comparação com o g-FOBT, PORÉM, entre as desvantagens incluem a necessidade de testes repetidos e pouca ou nenhuma sensibilidade para lesões serrilhadas (REX; BOLAND; DOMINITZ, et al., 2017; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE; DAVIDSON; BARRY, et al. 2021).

A colonoscopia consiste em exame endoscópico que avalia todo o intestino grosso, fornecendo informações de possíveis afecções localizadas desde sua porção distal até a válvula ileocecal, sendo considerado padrão ouro no diagnóstico do CCR, é um método capaz de detectar tumores com pelo menos um centímetro de diâmetro, permitindo retirada de pólipos e realização de biópsias e assim diagnosticar e prevenir doenças colorretais, evitando muitas vezes a intervenção cirúrgica (ABDELJAWAD; VEMULAPALLI; KAHN, et al., 2015; ALLESCHER; WEINGART, 2019).

Por tratar-se de um procedimento invasivo e caro, a colonoscopia torna-se impraticável para o rastreamento populacional, além disso, não existem ensaios clínicos que avaliem a colonoscopia como um procedimento para triagem da população (PETERSE; MEESTER; DE JONGE, et al., 2021).

O seguimento colonoscópico é necessário para pacientes com pólipos colônicos, devido à probabilidade de 30–40% do aparecimento de lesões metacrônicas em três anos. Portanto, após a polipectomia, é indicado repetir a colonoscopia em intervalos definidos a depender do número, tamanho e histologia dos pólipos (INCA, 2016; ALLESCHER; WEINGART, 2019).

1.4 Lacuna do conhecimento

Devido ao aumento na incidência de CCR em indivíduos abaixo da idade preconizada para rastreamento, a Sociedade Americana de Câncer (ACS) reduziu a idade indicada para o início do acompanhamento no paciente com risco médio de 50 para 45 anos em sua diretriz para rastreamento de CCR publicada em 2018 (WOLF; FONTHAM; CHURCH, et al., 2018).

A literatura nacional a respeito da prevalência das neoplasias colorretais comparadas aos achados colonoscópios e exposição aos fatores de risco para CCR na literatura brasileira ainda é esparsa e muitas vezes escassa (BRASIL, 2004; SOARES; RIBEIRO; COSTA, 2018), entretanto esse conhecimento é de grande valia, uma vez que permite a elaboração de estratégias de prevenção, além de promover maior conscientização por parte dos prestadores de serviço de saúde e da população.

É observada a importância da prevenção e promoção da saúde da população, principalmente por meio de programas de conscientização sobre prevenção de doenças, como alimentação saudável, controle da obesidade e atividade física regular, além do rastreamento de pessoas com fatores de risco específicos como história pregressa de neoplasia colorretal e na família, viabilizando assim a prática clínica.

Sendo assim, acredita-se que este estudo possa fornecer informações importantes sobre prevalência de neoplasias colorretais benignas e malignas em pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial, assim como a exposição aos fatores de risco epigenéticos, colaborando com informações que possam direcionar

ou o planejar ações para assistência integral do paciente, incluindo medidas preventivas do CCR e seguimento dos pacientes.

OBJETIVO

2 OBJETIVO

Avaliar a prevalência de neoplasias colorretais benignas e malignas em pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial.

Avaliar a prevalência dos fatores de risco epigenéticos para neoplasias colorretais em pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial.

Avaliar a associação entre neoplasias colorretais e seus fatores de risco epigenéticos em pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial.

MÉTODO

3 MÉTODO

3.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo transversal analítico, com amostragem de conveniência e sem intervenção, realizado entre 01/07/2016 e 31/12/2019.

3.2 Local e período da coleta de dados

O estudo foi realizado no Centro de Endoscopia da Proctogastroclínica de Ribeirão Preto, cujos laudos de análise histopatológica são realizados pelo Laboratório MM de Patologia e Citologia e pela Unidade de Anatomia Patológica Dr. Humberto de Queiroz Menezes.

A escolha deste cenário para a pesquisa ocorreu devido ao alto volume de pacientes atendidos anualmente e improbabilidade de paralisação dos exames, os quais são realizados por oito médicos experientes. Além disso, a população atendida é composta principalmente de pacientes com maior nível de escolaridade e maior compreensão do questionário dos hábitos de vida. Esses fatores favorecem os dados analisados e a exatidão de respostas por parte dos pacientes.

3.3 População

Foram recrutados pacientes adultos com idade superior a 18 anos e submetidos à colonoscopia diagnóstica. Para a coleta de informações utilizaram-se as seguintes fontes de dados: (1) questionários de avaliação dos fatores de risco para o CCR (ANEXO C), (2) laudo eletrônico da colonoscopia e (3) laudo eletrônico da análise anatomopatológica das polipectomias realizadas.

O questionário de avaliação dos fatores de risco foi autoaplicado, antes da realização do exame de colonoscopia.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: não concordância em participar do estudo, preenchimento incompleto do questionário de avaliação dos fatores de risco para CCR, colonoscopias incompletas, pacientes submetidos à colectomia, pacientes com síndromes genéticas polipoides (e.g. polipose adenomatosa familiar), doenças inflamatórias intestinais, história prévia de câncer colorretal e carcinoma colorretal hereditário sem polipose (síndrome de Lynch).

3.4 Variáveis

As seguintes variáveis independentes foram coletadas: nome, sexo, idade, peso, altura, ingestão diária de carne processada, ingestão semanal de carne, consumo de fibras vegetais, etilismo, tabagismo, nível de atividade física, presença e localização das neoplasias colônicas (adenoma ou adenocarcinoma).

Para critérios de análise estatística, consideramos como fator de risco para CCR: ingestão de qualquer quantidade de carne processada, consumo elevado carne vermelha (acima de três vezes na semana), baixo consumo de fibras vegetais (menos de cinco porções ao dia), etilismo (ingestão diária de duas doses de bebida alcoólica para homens e uma dose para mulheres), tabagismo e sedentarismo (prática de atividade física menor que 150 minutos por semana de atividade leve/moderada (REZENDE; LEE; KEUM, et al., 2019).

Os adenomas detectados durante a colonoscopia foram classificados como avançados de acordo com os seguintes critérios: (1) presença de diferenciação vilosa, (2) presença de displasia de alto grau, (3) tamanho maior ou igual a 1cm, (4) quantidade maior ou igual a três adenomas (CALDERWOOD; LASSER; ROY, 2016; STRUM, 2016).

3.5 Cálculo amostral

Para o cálculo amostral adotamos a seguinte fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot N-1}$$

Onde:

n = amostra calculada

N = população total

Z = variável normal,

P = real probabilidade do evento,

E = erro amostral

Para o estudo escolhemos um erro amostral de 1% e um nível de confiança de 99%. Para isso foi necessária uma amostra mínima de 10004 voluntários.

3.6 Aspectos éticos

O presente estudo segue as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos da Resolução CNS 466/2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP, assim como via Plataforma Brasil,

apresentando o protocolo de aprovação CAAE: 82936117.3.0000.5440-19/02/2018 e pelo comitê de ética da Proctogastroclínica de Ribeirão Preto (PGC1.2016-01/06/2016).

Trata-se de levantamento de dados coletados via questionário já aplicado rotineiramente no serviço de Proctogastroclínica e presente nos prontuários médicos físicos e eletrônicos no serviço em questão. Considerando que não ocorreria nenhuma intervenção ou mesmo risco aos pacientes, assim como a inclusão de pacientes que foram a óbito, foi dispensado o termo de consentimento livre e esclarecido. Ressaltamos que não houve desenvolvimento e/ou patenteamento de novo produto e o pesquisador não obteve lucros financeiros decorrentes destas pesquisas.

Para assegurar o sigilo, os dados foram coletados apenas em discos eletrônicos criptografados, sendo posteriormente alimentados em base de dados da pesquisa protegido por senha e disponível apenas para a equipe de pesquisa. Declaramos ainda não haver conflitos de interesse de qualquer natureza.

3.7 Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando-se o programa de computador IBM® SPSS® Statistics 20.0 (Armonk, Nova Iorque). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para identificar o padrão de normalidade das variáveis. As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e relativos e as variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão.

Utilizou-se o teste exato de Fisher para avaliar associação entre as variáveis dependentes (fatores de risco) e variáveis independentes (presença de adenomas de baixo risco, alto risco e adenocarcinoma). Adotamos, em toda a análise, a significância estatística definida por um valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

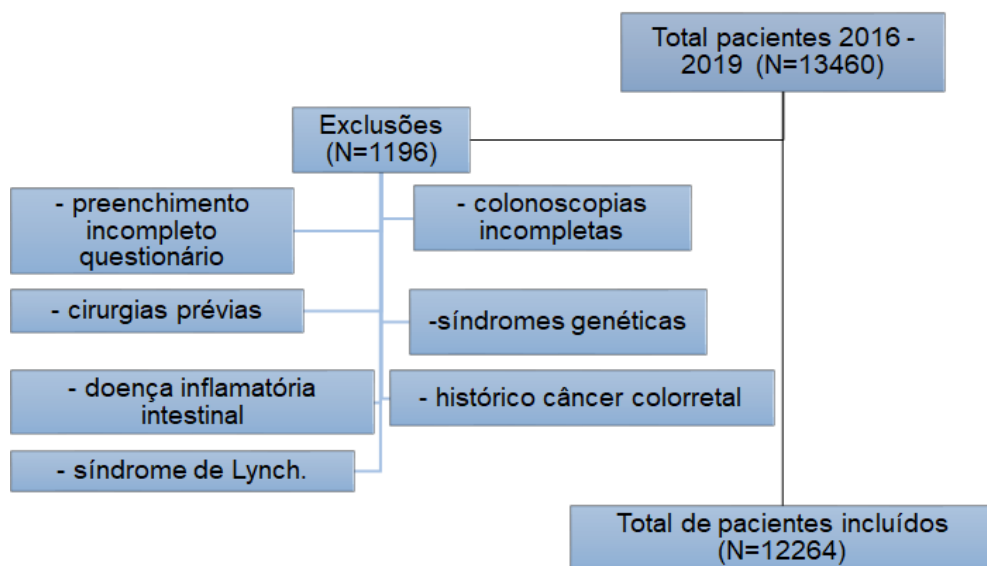


Figura 1. Fluxograma da coleta de dados

Foram analisados no total 13460 exames de colonoscopia, com um total de 12264 pacientes elegíveis para o estudo (Figura 1).

A maior parte dos pacientes era do sexo feminino ($n=7692 / 62,7\%$), com idade média de $52,3 \pm 13,7$ anos de idade (Figura 1) e sem história familiar de CCR ($n= 8473 / 69,1\%$).

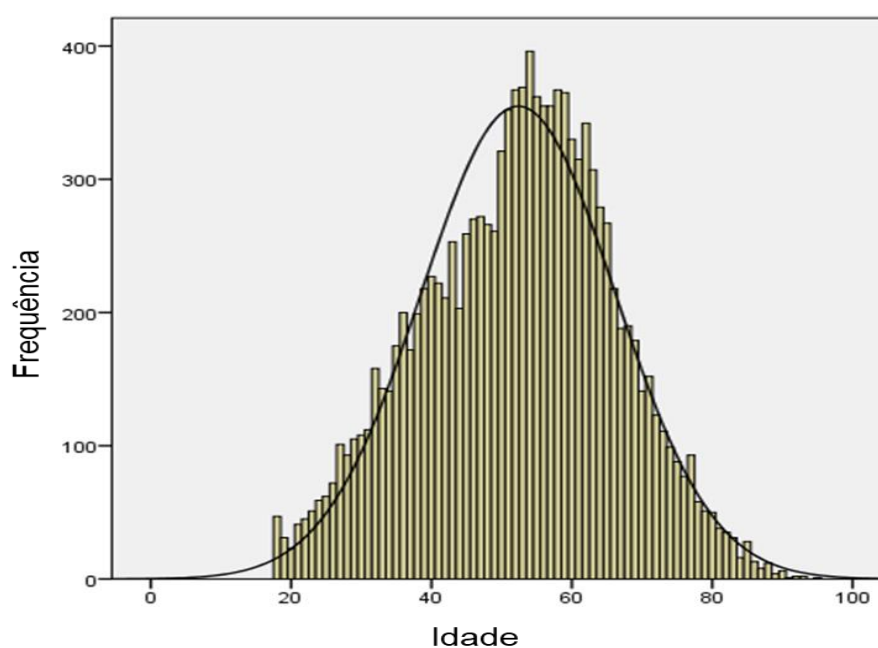


Figura 2. Distribuição etária na população estudada.

As principais indicações para o exame de colonoscopia foram rastreamento (n=5931 / 48,4%), dor abdominal (n=2284 / 18,6%) e seguimento pós polipectomia (n=1506 / 12,3%). As demais indicações e principais achados endoscópicos estão ilustrados na tabela 1.

Tabela 1. Características endoscópicas

Características	Frequência (n/%)
Indicação da colonoscopia	
Rastreamento	5931/48,4
Dor abdominal	2284/18,6
Seguimento pós-polipectomia	1506/12,3
Hemorragia digestiva	1280/10,4
Diarreia	546/4,5
Alternância do hábito intestinal (HI)	369/3,0
Constipação	172/1,4
Anemia	147/1,2
Perda de peso	29/0,2
Achados endoscópicos	
Doença diverticular dos cólons	4035/32,9
Adenoma colorretal (geral)	3900/31,8
Adenoma colorretal avançado*	657/5,4
Adenocarcinoma colorretal	182/1,5

*Adenoma ≥ 1 cm e/ou três ou mais adenomas no mesmo paciente.

Em relação à distribuição das neoplasias colorretais observou-se maior frequência no retossigmoide conforme distribuição ilustrada na figura 2.

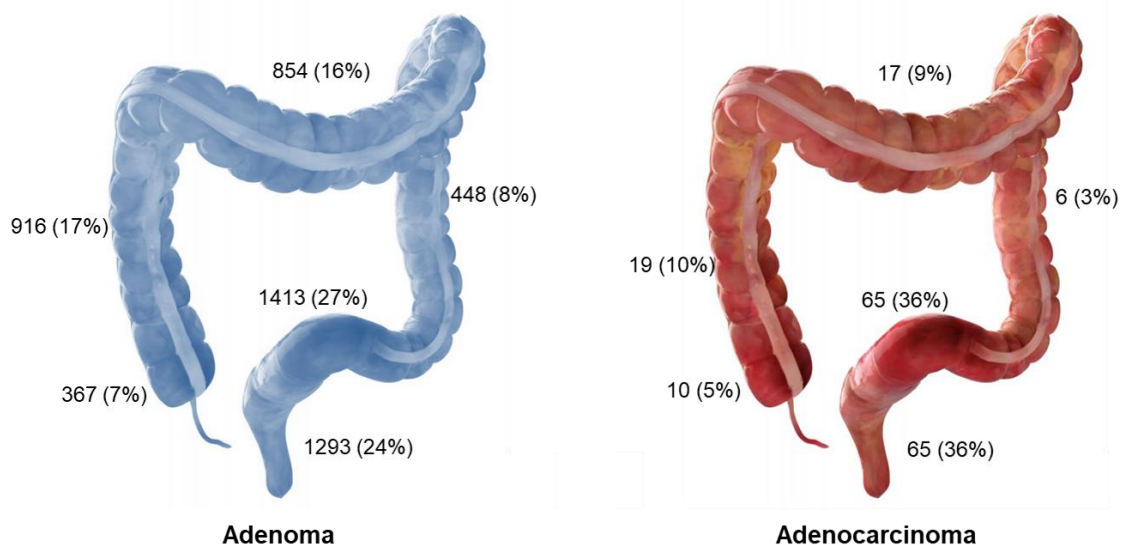


Figura 3. Distribuição do número total de adenomas e adenocarcinomas de acordo com a localização colorretal.

Em relação a exposição aos fatores de risco para o CCR observou-se, na população estudada, o consumo de carne processada (n= 10.371 / 84,6%), ingestão elevada de carne vermelha (n= 8641 / 70,5%), alimentação pobre em fibras vegetais (n= 8919 / 72,7%), tabagismo (n= 1216 / 9,9%), etilismo (n= 3449 / 28,1%), sedentarismo (n= 9028 / 73,6%), obesidade (n= 3217 / 26,2%).

Quando dividida em grupos etários, a análise univariada mostrou que indivíduos abaixo de 45 anos apresentaram mais frequentemente consumo elevado de carne processada (90,5% x 84,3%; p<0,001), consumo elevado de carne vermelha (76,2% x 68,2; p<0,001) e baixa ingestão de fibras vegetais (78,7% x 70,4%; p<0,001).

Tabela 2. Análise univariada da exposição aos fatores de risco em pacientes de acordo com grupo etário.

Fator de risco	Todos os pacientes n (%)	< 45 anos n (%) (%)	≥ 45 anos n (%) (%)	P*
Carne processada	10371 (84,6)	3141 (90,5)	7230 (84,3)	<0,001
Carne vermelha[†]	8641 (70,5)	2647 (76,2)	5994 (68,2)	<0,001
Fibras vegetais[‡]	8919 (72,7)	2732 (78,7)	6187 (70,4)	<0,001
Tabagismo	1216 (9,9)	282 (8,1)	934 (10,6)	<0,001
Etilismo	3449 (28,1)	984 (28,3)	2465 (28,0)	0,739
Sedentarismo	9028 (73,6)	2572 (74,1)	6456 (73,4)	0,467
Obesidade	3217 (26,2)	760 (21,9)	2457 (27,9)	<0,001

*Teste exato de Fisher. [†]Consumo semanal ≥ 500g. [‡]Consumo inferior a 5 porções diárias.

Na análise univariada observou-se que pacientes com adenoma colorretal apresentaram maior exposição aos seguintes fatores de risco: tabagismo (14,9% x 7,6%; p<0,001), sedentarismo (75,6% x 72,7%; p=0,001) e obesidade (34,0% x 22,6%; p<0,001). A tabela 3 ilustra os resultados observados.

Tabela 3. Análise univariada da frequência de exposição aos fatores de risco do CCR em pacientes com e sem adenoma colorretal

Fator de risco (por grupo etário)	Pacientes com adenoma [†] n (%)	Pacientes sem adenoma [†] n (%)	P*
Carne processada			
< 45 anos	534 (90,7)	2607 (90,4)	0,939
≥ 45 anos	2785 (84,1)	445 (81,1)	<0,001
Todos	3319 (85,1)	7052 (84,3)	0,271
Alto consumo carne vermelha[‡]			
< 45 anos	454 (77,1)	2193 (76,1)	0,633
≥ 45 anos	2249 (67,9)	3745 (68,3)	0,705
Todos	2703 (69,3)	5938 (68,2)	0,058
Baixo consumo de fibras vegetais[‡]			
< 45 anos	466 (79,1)	2266 (78,6)	0,825
< 45 anos	2375 (71,7)	3812 (69,5)	0,030
≥ 45 anos	2841 (72,8)	6078 (72,7)	0,844
Todos			
Tabagismo			
< 45 anos	77(13,1)	205 (7,1)	<0,001
≥ 45 anos	503 (15,2)	431 (7,9)	<0,001
Todos	580 (14,9)	636 (7,6)	<0,001
Etilismo			
< 45 anos	177 (30,1)	807 (28,0)	0,316
≥ 45 anos	960 (29,0)	1505 (27,5)	0,123
Todos	1137 (29,2)	2312 (27,6)	0,084
Sedentarismo			
< 45 anos	443 (75,2)	2129 (73,9)	0,503
≥ 45 anos	2506 (75,7)	3950 (72,1)	<0,001
Todos	2949 (75,6)	6079 (72,7)	0,001
Obesidade			
< 45 anos	184 (32,2)	576 (20,0)	<0,001
≥ 45 anos	1143 (34,5)	1314 (24,0)	<0,001
Todos	1327 (34,0)	1890 (22,6)	<0,001

*Teste exato de Fisher. [†]Consumo semanal ≥ 500g. [‡]Consumo inferior a 5 porções diárias. [†]Adenoma colorretal

Na análise univariada observou-se que pacientes com adenoma colorretal avançados apresentaram maior exposição aos seguintes fatores de risco: consumo de carne processada (89,3% x 84,3%; p<0,001), tabagismo (16,9% x 9,5%; p<0,001), etilismo (37,6% x 27,6%; p<0,001), e obesidade (34,6% x 25,8%; p<0,001).

Tabela 4. Análise univariada da frequência de exposição aos fatores de risco do CCR em pacientes com e sem adenoma colorretal avançado

Fator de risco (por grupo etário)	Pacientes com Ad. avançado[‡] n (%)	Pacientes sem Ad. avançado[‡] n (%)	P*
Carne processada			
< 45 anos	64 (91,4)	3077 (90,4)	1,000
≥ 45 anos	523 (89,1)	6707 (81,7)	<0,001
Todos	587 (89,3)	9784 (84,3)	<0,001
Alto consumo carne vermelha[†]			
< 45 anos	59 (84,3)	2588 (76,1)	0,120
≥ 45 anos	383 (65,2)	5611 (68,4)	0,119
Todos	442 (67,3)	8199 (70,6)	0,071
Baixo consumo de fibras vegetais[‡]			
< 45 anos	59 (84,3)	2673 (78,6)	0,302
< 45 anos	431 (73,4)	5756 (70,6)	0,101
≥ 45 anos	490 (74,6)	8429 (72,6)	0,280
Todos			
Tabagismo			
< 45 anos	11 (15,7)	271 (8,0)	0,026
≥ 45 anos	100 (17,0)	834 (10,2)	<0,001
Todos	111 (16,9)	1105 (9,5)	<0,001
Etilismo			
< 45 anos	28 (40,0)	956 (28,1)	0,032
≥ 45 anos	219 (37,3)	2246 (27,4)	<0,001
Todos	247 (37,6)	3202 (27,6)	<0,001
Sedentarismo			
< 45 anos	51 (72,9)	2521 (74,1)	0,784
≥ 45 anos	447 (76,1)	6009 (73,2)	0,134
Todos	498 (75,8)	8530 (73,5)	0,203
Obesidade			
< 45 anos	17 (24,3)	743 (21,8)	0,661
≥ 45 anos	210 (35,8)	2247 (27,4)	<0,001
Todos	227 (34,6)	2990 (25,8)	<0,001

*Teste exato de Fisher. †Consumo semanal ≥ 500g. ‡Consumo inferior a cinco porções diárias.

[‡]Adenoma colorretal avançado- *Adenoma ≥1cm e/ou três ou mais adenomas no mesmo paciente.

Na análise univariada observou-se que pacientes com câncer colorretal apresentaram maior exposição aos seguintes fatores de risco: etilismo (31,9% x 28,1%; p<0,001) e sedentarismo (87,4% x 73,4%; p<0,001).

Tabela 5. Análise univariada da frequência de exposição aos fatores de risco do CCR em pacientes com e sem adenoma colorretal.

Fator de risco (por grupo etário)	Pacientes com CCR^c n (%)	Pacientes sem CCR^c n (%)	P*
Carne processada			
< 45 anos	15 (93,8)	3126 (90,5)	1,000
≥ 45 anos	132 (79,5)	7098 (82,3)	0,356
Todos	147 (80,8)	10224 (84,6)	0,146
Consumo elevado de carne vermelha[†]			
< 45 anos	11 (68,8)	2719 (78,7)	1,000
≥ 45 anos	109 (65,7)	5885 (68,2)	0,932
Todos	120 (72,0)	8521 (70,5)	0,807
Baixo consumo de fibras vegetais[‡]			
< 45 anos	13 (81,2)	282 (8,2)	0,635
≥ 45 anos	118 (71,1)	6069 (70,4)	0,899
Todos	131 (72,0)	8788 (72,7)	0,987
Tabagismo			
< 45 anos	0	282 (8,2)	0,635
≥ 45 anos	18 (10,8)	916 (10,6)	0,899
Todos	18 (9,9)	1198 (9,9)	0,987
Etilismo			
< 45 anos	6 (37,5)	978 (28,3)	0,775
≥ 45 anos	52 (31,3)	2413 (28,0)	<0,001
Todos	58 (31,9)	3391 (28,1)	<0,001
Sedentarismo			
< 45 anos	13 (81,2)	2559 (74,0)	0,775
≥ 45 anos	146 (88,0)	6310 (73,2)	<0,001
Todos	159 (87,4)	8869 (73,4)	<0,001
Obesidade			
< 45 anos	7 (43,8)	753 (21,8)	0,061
≥ 45 anos	45 (27,1)	2412 (28,0)	0,862
Todos	52 (28,6)	3164 (26,2)	0,499

*Teste exato de Fisher. [†]Consumo semanal ≥ 500g. [‡]Consumo inferior a 5 porções diárias. ^cCâncer colorretal

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro do gênero a avaliar a associação de neoplasias colorretais com a exposição aos fatores de risco epigenéticos na população brasileira de vida real. O tema é de grande importância visto que se tem observado aumento na incidência do CCR no Brasil e a maior exposição aos fatores de risco epigenéticos e modificáveis pode ser uma das causas. Escolhemos um centro privado para a realização do estudo, pois trata-se de um centro de alto fluxo e onde os exames são realizados por médico especialistas experientes e com elevadas taxas de detecção de adenomas. Além disso, o centro se caracteriza por um fluxo ininterrupto de pacientes que possibilitaram a coleta de amostra significativa. Para facilitar a discussão dos resultados os principais achados foram separados em tópicos.

Amostra estudada

Observou-se, na amostra estudada, predomínio do gênero feminino. Alguns fatores podem ajudar a entender esse achado. As manifestações gastrointestinais são frequentes na população geral, especialmente entre mulheres. Almario e colaboradores realizaram um inquérito com mais de 71 mil norte-americanos e observaram que 61% dos pacientes entrevistados havia apresentado algum tipo de queixa gastrintestinal na última semana. As manifestações mais frequentes foram azia, dor abdominal, plenitude, diarreia e constipação. Observou-se ainda que as mulheres apresentaram maior probabilidade de referir algum sintoma gastrointestinal (ALMARIO, C. V. *et al*, 2018).

Em outro estudo, Lakhoo et al (2021) utilizaram um questionário aplicado por meio de telemedicina em 24929 indivíduos com história prévia de dor abdominal e observaram maior prevalência de mulheres entre os entrevistados.

Outro fator importante diz respeito à busca por serviços de saúde. Habitualmente, mulheres possuem um comportamento de busca, em maior proporção quando comparadas aos homens (GARCIA, 2016). Thompson e colaboradores realizaram um estudo transversal com 7260 indivíduos de 10 províncias canadenses e observaram que as mulheres reportaram mais visitas aos serviços de atenção básica em saúde, tanto para doenças físicas, quanto mentais.

Em relação ao sexo masculino, segundo o estudo realizado por Separavich e Canesqui, o homem ainda permanecem com o papel social de provedor da casa, procurando auxílio somente ao detectar sintomas que o impeçam de continuar trabalhando, o que leva muitas vezes ao diagnóstico tardio de diversas doenças. Deve-se também levar em consideração a realização exame proctológico, que lida com uma área do corpo em que prevalecem preconceitos, tabus e restrições, particularmente entre homens e que pode dificultar a busca por serviços de saúde nesse grupo (SEPARAVICH; CANESQUI, 2013).

Com relação à faixa etária e as indicações dos exames, deve-se salientar que os exames de rastreamento de CCR, assim como as demais indicações de colonoscopias ocorrem, em sua maioria, após os 50 anos de idade, principal fator de risco para as doenças intestinais. Dados semelhantes foram encontrados na literatura (ABDELJAWAD; VEMULAPALLI; KAHN, et al., 2015). Ainda em relação à faixa etária elevada da amostra, pode resultar do processo de mudança demográfica ocorrido no Brasil desde 1940 caracterizado pelo aumento de adultos e idosos. A rápida mudança da estrutura etária determinou um novo perfil de demanda por cuidados específicos, uma vez que as doenças crônico-degenerativas têm aumentado na população geral (SOUZA; DOS SANTOS; PINHEIRO, et al., 2018).

Ainda em relação às indicações para o exame de colonoscopia nos pacientes sintomáticos do presente estudo, dor abdominal foi a segunda mais frequente. De acordo com o consenso da Sociedade Americana de Endoscopia Digestiva, a utilização de colonoscopia para investigação de dor abdominal não é considerada um indicador de qualidade (REX; SCHOENFELD; COHEN, et al., 2015). Tal achado pode ser explicado pela seleção do local do estudo e pela falta de um protocolo institucional de solicitação de exames.

Prevalência das neoplasias

No presente estudo, a taxa de detecção de adenomas foi adequada, entretanto o indicador foi calculado para o total de exames e não apenas nas colonoscopias de rastreamento. Wong et al (2020) realizaram uma metanálise de 70 estudos e 637414 indivíduos e observaram que a prevalência de adenomas do cólon foi de 23,9%. No mesmo estudo, as prevalências de adenomas de alto risco e câncer colorretal foram 4,6% e 0,4%, respectivamente; números discretamente menores que os do presente

estudo. Essa disparidade pode ser explicada diferenças nas populações estudadas, sendo que a amostra do presente estudo pode ser considerada mais homogênea.

Os dados brasileiros sobre prevalência das neoplasias colônicas são esparsos e escassos, entretanto, em um estudo recente, Pinto e colaboradores encontraram as seguintes taxas: 29,1% de adenomas, 2,8% de adenomas avançados e 2,3% de adenocarcinomas em uma amostra de 430 pacientes (PINTO, R. C., et al. 2021).

Em relação aos sítios de distribuição dos adenomas e adenocarcinomas, observamos maior prevalência dessas lesões no cólon distal. Wong et al (2020) observaram resultados diferentes. Em seu estudo, houve predomínio das neoplasias benignas no cólon proximal. Já em relação ao CCR, não houve diferença significativa entre os cólons proximal e distal.

Fatores de risco epigenéticos

A prevalência dos fatores de risco epigenéticos na população em questão foi alta, os dados assemelham-se a outros estudos, de acordo com informações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2004). Essa elevada prevalência de exposição aos fatores de risco pode ser explicada pela amostragem do estudo, cuja população analisada investigava, em grande parte, manifestações de doenças relacionadas ao trato gastrointestinal.

Os fatores de risco mais frequentemente observados estavam associados aos hábitos alimentares. O consumo excessivo de carne processada/vermelha e baixo consumo de fibras vegetais pode ser reflexo da transição demográfica da população brasileira em direção a um perfil de maior desenvolvimento socioeconômico, com maior acesso a proteína animal e alimentos processados (FONSECA TRAVASSOS; BRAGANÇA COELHO; ARENDS-KUENNING, 2020). Outro fator que pode ter contribuído foi a falta de um programa de conscientização nutricional, uma vez que apesar de termos um guia alimentar para a população brasileira, o país não dispõe de um plano oficial para a sua implementação (BRASIL, 2014).

Em relação à atividade física, observou-se alta prevalência de sedentarismo. Em um estudo de Silva e colaboradores, O Brasil apresentou um risco de sedentarismo de 59% de 1990 a 2017. Esse achado pode ter contribuído para diversas complicações em saúde e pode ser reflexo da falta de conscientização

populacional sobre a importância da atividade física regular (SILVA; TREMBLAY; MARINHO, et al., 2020).

Em 2021 o Ministério da Saúde publicou o guia de atividade física para população brasileira. Nesse manual podem ser observadas as principais recomendações sobre atividade física para brasileiros de acordo com as faixas etárias e situações especiais, como gestantes e pessoas com deficiência (BRASIL, 2021). Com essas medidas de estímulos aos bons hábitos alimentares e de exercício, espera-se que haja o controle da obesidade, problema crescente na população brasileira e observado no presente estudo.

Em estudo de Gomes et al (2002) que avaliou 234,791 brasileiros de 20 a 59 anos, observou-se que a prevalência de obesidade aumentou de 14,7 para 25,7%, número semelhante ao encontrado em nossa amostra. Os autores concluíram que aspectos relacionados ao gênero e grau de educação podem ter contribuído para o achado e reafirmaram a importância de um programa de estímulo à prática de atividade física e educação nutricional.

Em relação ao tabagismo observamos baixa prevalência quando comparado aos demais fatores. Essa tendência parece ser nacional. Em um estudo realizado por Malta e colaboradores que avaliou o hábito de fumar dos brasileiros de 1990 a 2017 observou-se um declínio da prevalência de tabagismo de 35,3% para 11,3%. Essa tendência de queda foi observada para ambos os sexos e em todos os estados, com redução acentuada em coortes mais jovens. Subsequentemente, as taxas de mortalidade atribuível ao tabagismo diminuíram em 57,8% no mesmo período. No geral, maiores reduções foram observadas nos estados com maior índice de desenvolvimento humano (MALTA; FLOR; MACHADO, et al., 2020). Quanto ao etilismo nosso estudo observou uma taxa significativa, semelhante aos resultados encontrados no estudo de Jomar e colaboradores, no qual identificou-se a associação do consumo de álcool e pessoas do sexo masculino, assim como a tendência de maiores taxas de dependência alcoólica em grupos sociais com baixa escolaridade. Vale ressaltar que a identificação do perfil de consumo de álcool é útil para compreensão dos grupos com maior exposição a fatores e/ou comportamentos de risco, contribuindo para a elaboração de políticas e programas de saúde mais eficazes (JOMAR; ABREU; ROSANE, 2014).

Associação entre neoplasias colorretais e os fatores epigenéticos

Adenoma Colorretal:

No presente estudo pacientes com adenoma colorretal com idade maior ou igual a 45 anos apresentaram maior taxa de consumo de carne processada, tabagismo, sedentarismo e obesidade. Não se observou associação entre a presença de adenoma colorretal e o consumo elevado de carne vermelha, o baixo consumo de fibras vegetais e o etilismo.

A associação entre o consumo de carne processada e a presença de adenomas já foi relatada na literatura. A carne processada é considerada como uma fonte de aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e compostos n-nitrosos que podem participar na gênese do adenoma colorretal. Na meta-análise de Zhao et al. (2017), a qual avaliou 27 estudos e 208.117 participantes, o consumo de carne processada associou-se à formação de adenomas no cólon e esse efeito foi proporcional a quantidade consumida por indivíduo.

O efeito do cigarro se dá por meio da ação de centenas de carcinógenos responsáveis por alterações epigenéticas na mucosa colônica, que culminam com lesões pre cancerosas, dentre elas, o adenoma colorretal (LEE; HONG; LEE, et al. 2016). Na meta-análise de Yu e colaboradores que avaliaram 28 estudos, a adoção de hábitos de vida saudável, que incluiu a suspensão do tabagismo associou-se a diminuição da formação de adenomas colorretais (YU; FENG; KIM, et al., 2022).

O sedentarismo e a obesidade podem estar associados à formação de adenomas e carcinogênese do cólon por meio de aumento da gordura visceral e dos níveis endógenos de insulina, que contribuem para o estado pró inflamatório. Em um estudo realizado com 116608 mulheres de 25 a 42 anos de idade, a prática de atividade física iniciadas na adolescência/ início da idade adulta, a prática promoveu a diminuição de adenomas no cólon (REZENDE; LEE; KEUM, et al., 2019).

No estudo de Im e colaboradores que envolveram 2244 participantes submetidos à colonoscopia de 2006 a 2007 e que foram seguidos até 2014, o aumento do tecido adiposo visceral associou-se ao risco aumentado de recorrência de adenomas nas colonoscopias subsequentes. Esse efeito foi proporcional ao aumento do índice de massa corpórea e ao aumento da circunferência abdominal (IM; KIM; CHUNG, et al., 2018).

Adenoma colorretal avançado:

No presente estudo pacientes com adenoma colorretal avançado apresentaram maior taxa de consumo de carne processada, tabagismo, etilismo e obesidade. Não se observou associação entre a presença de adenoma colorretal avançado e o consumo elevado de carne vermelha, o baixo consumo de fibras vegetais e sedentarismo.

Em um estudo realizado por Carr e colaboradores que incluiu 3340 participantes não se observou associação quanto o consumo de carne vermelha e carne processada e o surgimento de adenomas no cólon, no entanto, quando se analisou o reto observou-se efeito positivo entre a quantidade de carne processada ingerida e o surgimento de adenomas avançados (CARR; HOLLECZEK; STEGMAIER, et al., 2017). Em outro estudo, desenvolvido por Fliss-Isakov e colaboradores avaliaram pacientes submetidos a colonoscopia e observaram que aqueles que se encontravam em uma dieta do mediterrâneo, com baixa quantidade de carne vermelha e processada, apresentaram menores taxas de adenomas avançados (FLISS-ISAKOV; KARIV; WEBB, et al., 2018).

Em uma metanálise de 42 estudos observacionais realizada por Botteri e colaboradores observou-se que o tabagismo foi importante fator de risco para surgimento de adenomas e adenomas avançados. Esse efeito é uma forte evidência de que o tabagismo pode estar associado tanto à formação quanto à agressividade dos adenomas do cólon (BOTTERI; IODICE; RAIMONDI, et al., 2008).

O consumo de álcool também pode influenciar na agressividade dos adenomas através de mecanismos não completamente elucidados, possivelmente os mecanismos carcinogênicos do consumo de bebidas alcoólicas envolvem diminuição dos níveis de ácido fólico, formação de acetaldeídos através da degradação do álcool pela flora intestinal, diminuição da resposta imune de mucosa, alterações no reparo do DNA e mudanças na composição dos fluidos biliares. Em um estudo realizado com 212 pacientes submetidos à colonoscopia de 2005 a 2012, a presença do alcoolismo foi um fator de risco significativo para o surgimento de adenomas de alto risco, especialmente nos pacientes alcoólatras e com doença hepática associada, o que sugere uma relação de quantidade consumida com o estímulo neoplásico (SONG; PARK; SEON, et al., 2015).

A obesidade também pode exercer importante papel na formação de adenomas avançados. Em um estudo de Shen et al (2020), o qual avaliou indivíduos de 45 a 74 anos que participaram do programa de rastreamento do CCR de Xangai. No total, 20811 residentes foram seguidos por um tempo mediano de 5,8 anos, após análise para excluir fatores de confusão a obesidade mostrou-se fator de risco independente para o surgimento de adenomas colorretais avançados. Esse aumento seguiu o incremento nos níveis de massa corpórea observados naquela região, no período do estudo.

Câncer colorretal:

No presente estudo pacientes com câncer colorretal apresentaram maior taxa de etilismo e sedentarismo. Não se observou associação entre a presença de câncer colorretal e o consumo elevado de carne processada/vermelha, o baixo consumo de fibras vegetais, tabagismo e obesidade.

O metabolismo do álcool é responsável pela formação de compostos que exercem efeitos carcinogênicos na mucosa colônica, por meio de diversas vias que incluem dano ao DNA, estresse oxidativo e peroxidação lipídica, alterações epigenéticas, disfunção da barreira epitelial e efeitos imunomoduladores. Esses efeitos podem ser ampliados pela microbiota bacteriana (SONG; PARK; SEON, et al., 2015).

Jayasekara et al (2016) conduziram uma metanálise para avaliar o efeito do uso crônico de álcool na saúde e encontraram uma associação linear, dose-dependente entre alcoolismo e desenvolvimento de CCR.

O sedentarismo pode promover um efeito carcinogênico de forma direta ou através do ganho de peso (obesidade) e resistência insulínica. Há indícios de que a atividade física seja um importante promotor de saúde com benefício na prevenção do câncer colorretal (MCTIERNAN; FRIEDENREICH; KATZMARZYK, et al., 2019).

Em uma metanálise realizada por Cong e colaboradores, onde foram incluídos 63 estudos e mais de 4.000.000 participantes, o sedentarismo foi significativamente associado ao câncer de cólon, com isso a pesquisa sugeriu que a redução do sedentarismo é potencialmente importante para prevenção da doença (CONG; GAN; SUN, et al., 2014).

Limitações do estudo

Apesar dos relevantes achados o estudo merece uma discussão a respeito de suas limitações. Em primeiro lugar, a amostragem foi feita por conveniência, onde os pacientes foram selecionados por ordem de chegada, sem randomização. Apesar do viés de seleção a grande amostragem certamente diminuiu seu efeito negativo nos resultados observados.

Outro ponto que merece ressalva é o fato de o centro escolhido atender pacientes de toda cidade de Ribeirão Preto e região, o que também pode ter contribuído para minorar os vieses de amostragem.

Outra limitação foi na definição dos fatores de risco para o câncer colorretal que apresentam grande variabilidade na literatura. Além disso, por se tratar de um estudo com pacientes de vida real, sem controle rígido dos hábitos de vida, o grau de exposição aos fatores de risco pode ter sofrido grande variação entre os pacientes ao longo de suas vidas, entretanto, o presente estudo não objetivou avaliar causa x efeito na associação entre neoplasias e fatores de risco modificáveis. Essa definição de exposição aos fatores de risco foi claramente comprometida na avaliação do consumo de carne vermelha e fibras vegetais, uma vez que se observou grande variabilidade e dificuldade no agrupamento de pacientes.

Em relação as faixas etárias dos entrevistados, a quantidade significativa de indivíduos jovens pode ter influenciado nos resultados, uma vez que tiveram menos tempo de exposição aos fatores de risco para neoplasia colorretal. Como forma de aprimorar investigações futuras, sugerimos a elaboração de estudos que busquem padronizar as definições de fatores de risco na população brasileira.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Observou-se elevada prevalência quanto ao grau de exposição aos fatores de risco epigenéticos para neoplasias colorretais submetidos à colonoscopia ambulatorial na amostra avaliada.

Observou-se que a prevalência de neoplasias colorretais benignas e malignas foi semelhante à literatura corrente.

Em relação às avaliações entre neoplasias colorretais e seus fatores de risco epigenéticos em pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial:

Pacientes com adenoma colorretal com idade maior ou igual a 45 anos apresentaram maior prevalência de consumo de carne processada, tabagismo, sedentarismo e obesidade;

Pacientes com adenoma colorretal avançado apresentaram maior taxa de consumo de carne processada, tabagismo, etilismo e obesidade;

Pacientes com câncer colorretal apresentaram maior prevalência de etilismo e sedentarismo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABDELJAWAD, K.; VEMULAPALLI, K. C.; KAHN, C. J., et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. **Gastrointest Endosc.**, v. 81, n. 3, p. 517-24. 2015.

AKINYEMIJU, T.; WIENER, H.; PISU, M. Cancer-related risk factors and incidence of major cancers by race, gender and region; analysis of the NIH-AARP diet and health study. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 597. 2017.

ALLESCHER, H. D; WEINGART, V. Optimizing Screening Colonoscopy: Strategies and Alternatives. **Visc Med**, v. 35, n. 4, p. 215-225. 2019.

ALMARIO, C. V.; BALLAL, M. L.; CHEY, W. D., et al. Burden of Gastrointestinal Symptoms in the United States: Results of a Nationally Representative Survey of Over 71,000 Americans. **Am J Gastroenterol**, v. 113, n. 11, p. 1701-1710. 2018.

AMITAY, E. L.; CARR, P.R.; JANSEN, L. et al. Smoking, alcohol consumption and colorectal cancer risk by molecular pathological subtypes and pathways. **Br J Cancer**, v. 122, p. 1604–1610. 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Atlanta: American Cancer Society. **Risk factors and causes of childhood cancer**. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/risk-factors-and-causes.html>. Acesso em: 12 setembro 2022.

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

BARBOSA, I. R.; SOUZA, D. L. B.; BERNAL, M. M., et al. Cancer mortality in Brazil: Temporal Trends and Predictions for the Year 2030. Baltimore, **Medicine**, v. 94, n. 16. Abril 2015.

BOTTERI, E.; IODICE, S.; RAIMONDI, S., et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 388-95. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, DF: Ministério da Saúde (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Primária n. 29). 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde, departamento de atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: ministério da saúde, 156 p. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde. 54 p.: il. 2021.

CALDERWOOD, A. H.; LASSER, K. E.; ROY, H. K. Colon adenoma features and their impact on risk of future advanced adenomas and colorectal cancer. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 8, n. 12, p. 826–834. 2016.

CARR, P. R.; HOLLECZEK, B.; STEGMAIER, C., et al. Meat intake and risk of colorectal polyps: results from a large population-based screening study in Germany. **The American journal of clinical nutrition**, v. 105, n. 6, p. 1453–1461. 2017

CARR, P. R.; JANSEN, L.; BIENERT, S., et al. Associations of red and processed meat intake with major molecular pathological features of colorectal cancer. **European journal of epidemiology**, v. 32, n. 5, p. 409–418. 2017.

CONG, Y. J.; GAN, Y.; SUN, H. L., et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. **Br J Cancer**, v. 110, n. 3, p. 817-26. 2014.

DASGUPTA, P.; RIZWANI, W.; PILLAI, S., et al. Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines. **International journal of cancer**, v.124, n. 1, p. 36–45. 2009.

FERLAY, J; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I., et al, 2020. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: **International Agency for Research on Cancer**. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today> . Acesso em: 13 setembro de 2022.

FLISS-ISAKOV, N.; KARIV, R.; WEBB, M., et al. Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study. **World J Gastroenterol**, v. 24, n. 24, p. 2617-2627. Jun 2018.

FONSECA TRAVASSOS, G.; BRAGANÇA COELHO, A.; ARENDS-KUENNING, M. P. The elderly in Brazil: demographic transition, profile, and socioeconomic condition. **Revista Brasileira de Estudos de População**, [S. l.], v. 37, p. 1–27, 2020. Disponível em: <https://rebep.org.br/revista/article/view/1520>. Acesso em: 13 set. 2022.

GARCIA, L. B.; BERTOLINI, S. M. M.; SOUZA, M. V., et al. Constipação Intestinal: Aspectos Epidemiológicos E Clínicos Intestinal. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 9, n. 1, p. 153–162, 2016.

GOMES, D. C. K.; SICHIERI, R.; JUNIOR, E.V., et al. Trends in obesity prevalence among Brazilian adults from 2002 to 2013 by educational level. **BMC Public Health**, v. 19, n. 965. 2019..

HERMANN, S.; ROHRMANN, S.; LINSEISEN, J. Lifestyle factors, obesity and the risk of colorectal adenomas in EPIC-Heidelberg. **Cancer causes & control: CCC**, v. 20, n. 8, p. 1397–1408. 2009.

IJSPEERT, J. E; MEDEMA, J. P; DEKKER, E. Colorectal neoplasia pathways: state of the art. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, v. 25, n. 2, p. 169-182, 2015.

IM, J. P.; KIM, D.; CHUNG, S. J., et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal adenoma occurrence in surveillance colonoscopy. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 88, n. 1, p. 119-127. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.02.040>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em:
<https://antigo.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer> Acesso em:
02 set. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativas 2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, p.94. 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2019: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, p.124. 2019

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: 2004.

JAYASEKARA, H.; MACINNIS, R. J.; ROOM, R., et al. Long-Term Alcohol Consumption and Breast, Upper Aero-Digestive Tract and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Alcohol Alcohol**, v. 51, n. 3, p. 315-30. 2016. DOI: 10.1093/alcalc/agv110.

JOMAR, R. T.; ABREU, A. M. M.; ROSANE, H. Padrões de consumo de álcool e fatores associados entre adultos usuários de serviço de atenção básica do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. 2014, v. 19, n. 01 [Acessado 13 setembro 2022], pp. 27-38. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232014191.2009>>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014191.2009>.

JOSHI, A. D.; KIM, A.; LEWINGER, J. P., et al. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer medicine*, v. 4, n. 6, p. 936–952. 2015. <https://doi.org/10.1002/cam4.461>

KANTHAN, R.; SENGER, J. L.; KANTHAN, S. C. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. **Pathology research international**. vol. 2012: 597497, 2012. doi:10.1155/2012/597497

KEUM, N.; GIOVANNUCCI, E. “Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies.” **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 16, n. 12, p. 713-732. 2019. DOI:10.1038/s41575-019-0189-8

KOLLIGS, F. T. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. **Visceral medicine**, v. 32, n. 3, p. 158–164. 2016. <https://doi.org/10.1159/000446488>

KONTOU, N.; PSALTOPOULOU, T.; SOUPOS, N., et al. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. **Diseases of the colon and rectum**, v. 55, n. 6, p. 703–710. 2012. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31824e612a>

LAKHOO, K.; ALMARIO, C. V.; KHALIL, C., et al. Prevalence and Characteristics of Abdominal Pain in the United States. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 19, n. 9, p. 1864-1872. 2021.

LAN, Y. T.; YANG, S. H.; CHANG, S. C., et al. Analysis of the seventh edition of American Joint Committee on colon cancer staging. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 27, n. 5, p. 657–663, 2012.

LEE, S. H.; HONG, J. Y.; LEE, J. U. et al. Association Between Exposure to Environmental Tobacco Smoke at the Workplace and Risk for Developing a Colorectal Adenoma: A Cross-Sectional Study Coloproctology. **Annals of Coloproctology**, v. 32, n. 2, p. 51–57, 2016.

LOOGMAN, L.; DE NES, L. C. F.; HEIL, T. C., et al. The Association Between Modifiable Lifestyle Factors and Postoperative Complications of Elective Surgery in Patients With Colorectal Cancer. **Diseases of the colon and rectum**, v. 64, n.11, p. 1342-1353. 2021. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001976.

LOUIS, P.; HOLD, G. L.; FLINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 10, p. 661–672, 2014.

MALTA, D.C.; FLOR, L.S.; MACHADO, Í. E., et al. Trends in prevalence and mortality burden attributable to smoking, Brazil and federated units, 1990 and 2017. **Popul Health Metrics** 18 (Suppl 1), 24 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00215-2>

MARLEY, A. R.; NAN, H. Epidemiology of colorectal cancer. **Int J Mol Epidemiol Genet.**, v. 7, n. 3, p. 105–114, 2016.

MASRI, O. A.; CHALHOUB, J. M.; SHARARA, A. I. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 17, p. 5191–5209, 2015.

MCTIERNAN, A.; FRIEDENREICH, C. M.; KATZMARZYK, P.T., et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. **Med Sci Sports Exerc**, v. 51, n. 6, p. 1252-1261. 2019. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001937.

PINTO, R. C.; SEABRA, M. K.; CUNHA, A. A., et al. Assessment of Quality Indexes in Colonoscopy in the Coloproctology Service of a Tertiary Private Hospital in Southern Brazil. **Journal of Coloproctology**, v. 41, n. 01. 2021.

PETERSE, E. F. P.; MEESTER, R. G. S.; DE JONGE, L., et al. Comparing the Cost-Effectiveness of Innovative Colorectal Cancer Screening Tests. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 113, n. 2, p. 154–161. 2021.

REX, D. K; SCHOENFELD, P. S; COHEN, J., et al. Quality indicators for colonoscopy. **Gastrointest Endosc**, v. 81, n. 1, p. 31-53. 2015.

REZENDE, L.; LEE, D. H.; KEUM, N., et al. Physical activity during adolescence and risk of colorectal adenoma later in life: results from the Nurses' Health Study II. **British journal of cancer**, v.121, n. 1, p. 86–94. 2019.

REX, D. K.; BOLAND, C. R.; DOMINITZ, J. A., et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. **Gastrointestinal endoscopy**, v. 86, n. 1, p. 18–33. 2017.

ROCHA, J. J. R. **Coloproctologia: princípios e práticas**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

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

SANGUINETTI, J. M.; LOTERO POLESEL, J. C.; PISCOYA, A., et al. Colorectal cancer screening: a South American perspective. **Colorectal cancer screening: a**

South American perspective. **Revista de gastroenterologia del Peru**, v. 40, n. 3, p. 238-245. 2020.

SCHMID, D.; LEITZMANN, M. F. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: A meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 7, 2014.

SEARS, C. L.; GARRETT, W. S. Microbes, microbiota, and colon cancer. **Cell host & microbe**, v. 15, n. 3, p. 317–328. 2014.

SEPARAVICH, M. A.; CANESQUI, A. M. Saúde do homem e masculinidades na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem: uma revisão bibliográfica. **Saúde e Sociedade** [online]. 2013, v. 22, n. 2 [Acessado 27 novembro 2022], pp. 415-428.

SIVAPRAKASAM, S.; PRASAD, P. D.; SINGH, N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. **Pharmacology & therapeutics**, v.164, p. 144–151. 2016.

SHEN, D.; MAO, W.; LIU, T., et al. Sedentary behavior and incident cancer: A meta-analysis of prospective studies. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.

SHEN, J.; MO, M.; DAI, W. X., et al. Association between obesity and risk for colorectal advanced adenoma. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, v. 10, n. 41, p. 1643-1648. 2020.

SIERRA, M. S.; SOERJOMATARAM, I.; ANTONI, S., et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. **Cancer epidemiology**, v. 44 Suppl 1, S23–S42. 2016.

SILVA, D.A.; TREMBLAY, M.S.; MARINHO, F., et al. Physical inactivity as a risk factor for all-cause mortality in Brazil (1990–2017). **Popul Health Metrics** 18 (Suppl 1), 13. 2020.

SOARES, N. M. R.; RIBEIRO, J. B. e S.; COSTA, D. R. Associação entre localização, aspecto morfológico e padrão histológico de pólipos colorretais avaliados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí. **Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 29-41, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufpi.br/index.php/rehu/article/view/819>. Acesso em: 13 set. 2022.

SONG, Y. K.; PARK, Y. S.; SEON, C. S., et al. Alcohol drinking increased the risk of advanced colorectal adenomas. **Intestinal research**, v. 13, n. 1, p. 74-9. 2015.

SOUZA, R. F.; DOS SANTOS, R. J. A.; PINHEIRO, S. S., et al. TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA BRASILEIRA E SEU IMPACTO NOS GASTOS PÚBLICOS EM SAÚDE. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro–Unipac ISSN**, v. 2178, p. 6925. 2018.

STRUM, W. B. Colorectal Adenomas. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 11, p. 1065–1075. 2016.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249. 2021.

SVENSSON, T.; YAMAJI, T.; BUDHATHOKI, S., et al. Alcohol consumption, genetic variants in the alcohol- and folate metabolic pathways and colorectal cancer risk: the JPHC Study. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 36607. 2016.

THOMPSON, A. E.; ANISIMOWICZ, Y.; MIEDEMA, B., et al. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: a QUALICOPC study. **BMC Fam Pract**, v. 17, n. 38. 2016.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE; DAVIDSON, K. W.; BARRY, M. J, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 325, n. 19, p. 1965–1977. 2021.

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

WONG, M. C. S.; HUANG, J.; HUANG, J. L., et al. Global Prevalence of Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.18, n. 3, p. 553-561. 2020).

YANG, J. F.; NOFFSINGER, A. E.; AGRAWAL, D., et al. Colorectal cancer anatomic distribution patterns remain the same after sessile serrated adenoma/polyp considered cancer precursor: A 9-year comparison study from community-based endoscopy centers. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 7, n. 6, p. 917–923, 2016.

YANG, J. F.; YANG, Q. H. Colorectal cancer anatomic distribution patterns remain the same after sessile serrated adenoma/polyp considered cancer precursor: a 9-year comparison study from community-based endoscopy centers. **Journal of gastrointestinal oncology**, v. 7, n. 6, p. 917–923. 2016.

YU, J.; FENG, Q.; KIM, J. H., et al. Combined Effect of Healthy Lifestyle Factors and Risks of Colorectal Adenoma, Colorectal Cancer, and Colorectal Cancer Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Oncol**, v. 12, 827019. 2022.

ZHAO, Z.; YIN, Z.; HANG, Z., et al. Association between red and processed meat intake and colorectal adenoma incidence and recurrence: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 9, n. 64, p. 32373–32382. 2017.

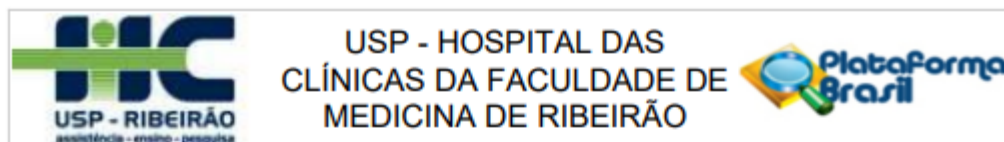
ZHENG, K.; YU, J.; CHEN, Z., et al. Ethanol promotes alcohol-related colorectal cancer metastasis via the TGF- β /RUNX3/Snail axis by inducing TGF- β 1 upregulation and RUNX3 cytoplasmic mislocalization. **EBioMedicine**, v. 50, p. 224–237. 2019.

ZHOU, Y.; ZHENG, J.; LI, S., et al. Alcoholic beverage consumption and chronic diseases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 6, 2016.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua associação com fatores de risco

Pesquisador: Letícia Cristina Hirovani Ribeiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82936117.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.499.194

Apresentação do Projeto:

O adenocarcinoma colorretal é a neoplasia maligna mais comum do cólon e reto, considerado a quarta principal causa de morte por câncer em todo o mundo. Desenvolve-se através de um processo dinâmico e multifatorial, a partir de um pólipó adenomatoso, uma neoplasia benigna que se apresenta como projeção única ou múltipla na mucosa colônica. Estimam-se que 75% dos casos de câncer colorretal sejam classificados como esporádicos e não familiares resultando da ação cumulativa de agentes carcinogênicos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de adenomas e adenocarcinomas colorretais e sua relação com fatores de risco modificáveis, em pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

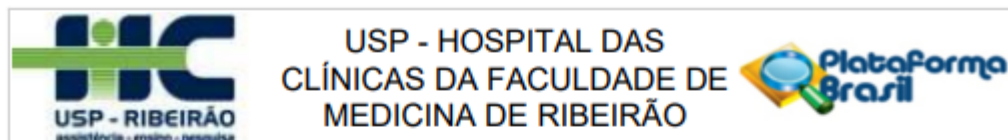
Risco mínimo, considerando que os pacientes não serão submetidos a qualquer intervenção e uso de Pen Drive com criptografia para armazenamento do banco de dados.

Não haverá nenhum benefício direto ao paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo descritivo, retrospectivo de natureza quantitativa, com indivíduos de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, em um centro de endoscopia ambulatorial de Ribeirão Preto (Proctogastroclínica), para isso os dados serão coletados mediante análise de questionário sobre

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.499.194

hábitos de vida utilizado no local do estudo aos pacientes que foram submetidos ao exame de colonoscopia, análise dos laudos destes exames e respectivas biópsias. Serão excluídos da amostra aqueles que obtiveram diagnóstico prévio de câncer colorretal, cirurgia colorretal anterior, doença inflamatória intestinal, polipose adenomatosa familiar ou outras síndromes genéticas conhecidas e colonoscopias incompletas por mau preparo colônico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de levantamento de dados coletados por meio da análise de questionários utilizados na rotina de realização de exames de colonoscopia da Proctogastroclínica. Considerando que entre os questionários analisados haverá pacientes que foram a óbito, que perderam ou finalizaram seu seguimento na clínica ou que foram encaminhados para outras instituições de saúde e que residem em outras cidades ou estados do país, solicitamos a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Ressaltamos que não haverá desenvolvimento e/ou patenteamento de novo produto e o pesquisador não obterá lucros financeiros decorrentes destas pesquisas. Reiteramos o compromisso com a Resolução CNS 466/12(BRASIL, 2012), assegurando o sigilo e a confidencialidade do paciente e que os dados obtidos serão utilizados somente para os fins propostos no estudo. Notificamos que para assegurar o sigilo, os dados serão colhidos apenas em pen-drives criptografados (e não em papéis), sendo posteriormente alimentados em base de dados da pesquisa protegido por senha e disponível apenas para a equipe de pesquisa.

Recomendações:

não se aplica

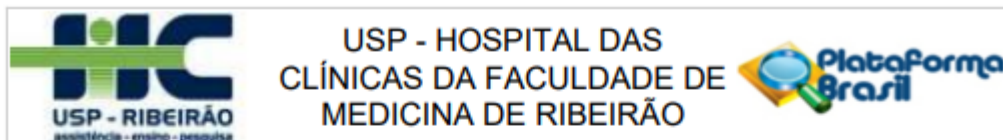
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.499.194

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1040545.pdf	06/02/2018 22:23:24		Aceito
Outros	CartaDispensaUPC.pdf	06/02/2018 22:20:31	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito
Outros	PROCTOGASTRODEFERIMENTO.pdf	06/02/2018 22:19:50	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSATCLEASSINADA.pdf	06/02/2018 22:18:33	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOLETICIAHIROTANITCR.pdf	06/02/2018 22:17:59	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito
Orçamento	ORCAMENTODETALHADO.pdf	06/02/2018 22:17:37	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito
Cronograma	CronogramaCEPFEV2018.pdf	06/02/2018 22:16:56	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	21/12/2017 16:16:19	Leticia Cristina Hirovani Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 19 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO 2

	QUESTIONÁRIO PARA REALIZAÇÃO DE COLONOSCOPIA
Paciente: _____ _____	
Sexo: _____ Peso: _____ Idade: _____ Altura: _____	
1) Você come carne processada? (Ex: Carne enlatada, bacon, salame, mortadela, linguiça, salsicha, presunto). <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
2) com que frequência você come carne vermelha? <input type="checkbox"/> não como <input type="checkbox"/> menos de 2 vezes na semana <input type="checkbox"/> mais que três vezes na semana	
3) Com que frequência você se alimenta de frutas, verduras e legumes? <input type="checkbox"/> não como <input type="checkbox"/> menos que 5 vezes por dia <input type="checkbox"/> mais que 5 vezes por dia	
4) Você é fumante há mais de 01 ano? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
5) Consome bebida alcoólica? <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> socialmente <input type="checkbox"/> toda semana <input type="checkbox"/> diariamente	
6) Se consome bebida, que tipo de bebida costuma consumir? <input type="checkbox"/> destilados <input type="checkbox"/> vinho tinto <input type="checkbox"/> cerveja	
7) Com que frequência pratica atividade física? <input type="checkbox"/> não pratico <input type="checkbox"/> menos de 3 vezes na semana <input type="checkbox"/> mais de 3 vezes na semana	
8) Já teve câncer no intestino grosso ou no reto? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	
Data: _____	
_____ Assinatura do Paciente	
Rua Eliseu Guilherme, 09- Sumaré- CEP 14025-020-Ribeirão Preto- SP Fone (16) 3519-4444- contato@proctogastroclinica.com.br	

ANEXO 3**Parecer do Comitê de Ética com Seres Humanos**

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "*Análise da prevalência das neoplasias colorretais e sua associação com fatores de risco modificáveis em um centro de colonoscopia ambulatorial*", sob responsabilidade do Doutor Marley Ribeiro Feitosa, está de acordo com os Princípios Éticos adotados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e foi aprovado por esta comissão no dia 01 de junho de 2016, sob o protocolo PGC1.2016.

Ribeirão Preto, 01 de junho de 2016.

Prof. Dr. Omar Féres
Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa
Proctogastroclínica/Hospital São Paulo