



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA JOÃO DIAS GONÇALVES SOBRAL CAMÕES

PREVENÇÃO DO CANCRO COLORRETAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MANUEL NASCIMENTO COSTA

Janeiro/2016

ÍNDICE

Abreviaturas-----	3
Resumo-----	5
Introdução-----	7
Material e métodos-----	10
Desenvolvimento-----	12
1. Epidemiologia-----	13
2. Carcinogénese-----	14
3. Carcinoma colorretal hereditário-----	16
3.1 Síndrome de Lynch-----	18
3.2 Polipose adenomatose familiar-----	20
4. Etiologia e fatores de risco-----	22
5. Prevenção primária e quimioprevenção-----	24
6. Rastreio do cancro colorretal-----	26
6.1 Metodologia de rastreio-----	30
6.1.1 Pesquisa de sangue oculto nas fezes-----	30
6.1.2 Sigmoidoscopia flexível e colonoscopia total-----	31
6.1.3 Pesquisa de ADN nas fezes-----	32
6.1.4 Enema baritado de duplo contraste-----	32
6.1.5 Colonografia por Tomografia Computorizada-----	33
6.2 Estratificação por grupos de risco-----	33
6.3 Rastreio em Portugal e no Mundo-----	34
Conclusão-----	40
Agradecimentos-----	43
Referências Bibliográficas-----	46

ABREVIATURAS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

CCR – Cancro Colorretal

CIMP – Metilação das ilhas Cpg

CIN – Instabilidade Cromossómica

CT – Colonoscopia Total

CTC - Colonografia por Tomografia Computorizada

EBDC - Enema Baritado com Duplo Contraste

HNPCC – CCR Hereditário não polipóide

IGFs - Fatores de Crescimento “Insulin-Like”

IMS – Instabilidade de Microssatélites

MMR (*Mismatch Repair Genes*) - Genes Reparadores do ADN

MLH1- gene mutL homolog 1 (3p21)

MSH2- gene mutS homolog 2 (2p22)

MSH6- gene mutS homolog 6 (2p21)

PMS2- gene postmeiotic segregation increased 2 (7p22)

PMS1- gene postmeiotic segregation increased 1 (2q31-33)

PAF – Polipose Adenomatosa Familiar

PNPCDO - Programa Nacional para a Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas

PSOF - Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

SF – Sigmoidoscopia Flexível

USMSTF - *US Multi-Society Task Force*

RESUMO

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo principal a revisão dos métodos de rastreio do cancro colorretal (CCR), contemplados no plano oncológico para a população nacional, assim como os praticados a nível internacional. Pretende-se ainda explorar os principais fatores etiológicos e de quimioprevenção associados a esta neoplasia.

Fontes de Dados: Foram consultados o Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2012-2016, as recomendações da Direção Geral de Saúde para CCR, e ainda recomendações de algumas entidades de renome a nível científico, tais como as Recomendações do Conselho Nacional de Oncologia e os sites da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia e da Sociedade Portuguesa de Endoscopia digestiva. Foram realizadas pesquisas na Pubmed e Medline com as palavras-chave: “rastreo”, “prevenção”, “fatores de risco”, “cancro”, “cólon”, “reto”.

Resultados: A exposição a fatores ambientais específicos conduz a alterações da mucosa colónica que poderá originar diferentes doenças entre as quais o CCR. A quimioprevenção por drogas anti-inflamatórias não esteróides, com o objetivo de bloquear a ação das substâncias carcinogéneas que atuam nas células e que levam ao desenvolvimento de cancro, tem vindo a demonstrar resultados promissores. Dado que estão associadas reduzidas taxas de sucesso de cura na doença avançada desta neoplasia, a deteção precoce de estados malignos ou mesmo pré-malignos, assim como a avaliação do prognóstico apresentam-se como pontos fulcrais.

Conclusão: Dada a complexidade da etiologia do cancro colorretal será fundamental atuar nas duas vertentes de prevenção, por um lado considerando os fatores ambientais associados ao aumento de risco e ainda a existência de quimioprotetores, e por outro ao nível da implementação de programas de rastreio eficazes que permitirão o diagnóstico precoce de lesões pré-malignas.

Palavras-Chave: cancro, cólon, reto, rastreo, prevenção, fatores de risco

INTRODUÇÃO

O cancro representa a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda causa de morte nos países em desenvolvimento. Segundo as estimativas do GLOBOCAN 2012, estima-se que ocorram mundialmente cerca de 14,1 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes relacionadas com cancro (1).

O cancro do cólon e reto (CCR) é considerado atualmente um problema de saúde a nível mundial. Em 2012, os dados epidemiológicos de CCR para Portugal revelaram que esta neoplasia constitui a segunda mais incidente em homens (14,8%) e mulheres (14,1%), sendo a segunda causa de morte por cancro em ambos os sexos (15,7%); correspondente a um total de 7129 novos casos e de 3797 casos de morte por CCR (1).

O CCR é uma doença complexa tendo sido descritas, até á data, três vias moleculares principais (instabilidade cromossómica - CIN, instabilidade de microssatélites - IMS e metilação das ilhas CpG - CIMP) envolvendo alterações genéticas e epigenéticas específicas que caracterizam cada tipo de CCR (2).

Apesar da maioria dos casos de CCR serem esporádicos, cerca de 5% dos casos estão associados a síndromes hereditárias (3). Adicionalmente, registam-se um grande número de casos para os quais a história familiar não segue um padrão clássico Mendeliano, presumivelmente devido a penetrância incompleta e/ou efeitos multifatoriais (4).

A exposição a fatores ambientais específicos conduz a alterações da mucosa colónica que poderá originar diferentes doenças entre as quais o cancro. Tipicamente, o CCR desenvolve-se a partir da mucosa colónica normal para o estadio benigno precursor de neoplasia, o pólipó pré-maligno, que poderá progredir para carcinoma. O surgimento de CCR é um processo multifatorial e por várias etapas que decorrem aproximadamente entre 10 a 15 anos. Esta neoplasia é caracterizada pela acumulação de alterações genéticas e epigenéticas que conduzem a um estadio invasivo (5-7). Usualmente as metástases de CCR surgem primariamente no fígado e seguidamente nos pulmões (8). Diferentes padrões de alterações causam diferentes tipos de CCR, associados a diferentes características. A maioria dos casos de CCR

estão localizados no cólon sigmóide e reto, contudo têm surgido evidências de alteração desta distribuição ao longo dos anos, com um aumento da proporção de carcinomas mais proximais (9).

Diversos fatores relacionados com a dieta e estilo de vida têm vindo a ser relacionados com um aumento de risco para o desenvolvimento de CCR (10-12). Vários estudos epidemiológicos sugeriram que a dieta, a atividade física, a obesidade, o uso de tabaco, o consumo de álcool, a existência de diabetes e a presença de doença inflamatória do intestino têm um importante papel na etiologia desta neoplasia (10, 12-15).

Dado que estão associadas reduzidas taxas de sucesso de cura na doença avançada desta neoplasia, a deteção precoce de estadios malignos, assim como a avaliação do prognóstico apresentam-se como pontos fulcrais. A diminuição das taxas de incidência e mortalidade por cancro passa pela prevenção primária, e pela implementação de programas de rastreio eficazes. Relativamente ao rastreio de CCR temos o rastreio de base populacional e o rastreio oportunista. Deste modo, com vista à obtenção de uma significativa diminuição das taxas de incidência e mortalidade por CCR é essencial a implementação com eficácia das diretrizes recomendadas para o rastreio de CCR.

Com o presente trabalho pretende-se expor uma revisão dos métodos de rastreio do cancro do cólon e reto (CCR), contemplados no plano oncológico para a população nacional, assim como os praticados a nível internacional. Adicionalmente, serão explorados os principais fatores etiológicos e de quimioprevenção associados a esta neoplasia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram consultados o Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2012-2016, as recomendações da Direção Geral de Saúde para CCR, e ainda recomendações de algumas entidades de renome a nível científico, como as Recomendações do Conselho Nacional de Oncologia e os sites da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia e da Sociedade Portuguesa de Endoscopia digestiva. Foram realizadas pesquisas na Pubmed e Medline com as palavras-chave: “rastreamento”, “prevenção”, “fatores de risco”, “câncer”, “cólon”, “retum”.

DESENVOLVIMENTO

1. EPIDEMIOLOGIA

O cancro do cólon e reto (CCR) representa a quarta causa de morte devido a doença maligna nos países industrializados, sendo por isso um importante problema de saúde pública. Esta neoplasia é a terceira mais diagnosticada em homens e a segunda em mulheres, contando-se mais de 1,3 milhões de novos casos e de 693.993 de mortes em todo o mundo para ambos os sexos (1). As taxas de incidência e mortalidade são superiores em homens (1,4:1), com uma estimativa de 746.298 novos casos e de 373.639 mortes, do que em mulheres com aproximadamente 614.304 novos casos e 320.294 mortes em 2012 (1). As taxas de incidência mais elevadas são encontradas nos países desenvolvidos, tais como Austrália, Nova Zelândia, Europa e América do Norte. Contudo tem-se assistido a um forte incremento das taxas de incidência em regiões historicamente de baixo risco, como são exemplo a Ásia Oriental e a Europa do Leste. Estas evidências têm vindo a ser associadas à adoção por parte destes países de fatores de risco provocados pela ocidentalização destas zonas (16). Em contraste, são observadas baixas taxas de incidências de CCR em África e na Ásia Central-Sul. Nos Estados Unidos da América tem vindo a ser observado um decréscimo das taxas de incidência em ambos os sexos, o que poderá ser o reflexo dos métodos de rastreios eficientes que permitem a deteção precoce das lesões precursoras da doença e sua subsequente remoção (17). Na Europa, as taxas de incidência e mortalidade de CCR são bastante similares às que caracterizam a distribuição mundial. Em Portugal, esta neoplasia constitui a segunda mais incidente em ambos os sexos, com um total de 7129 novos casos diagnosticados e 3797 casos de morte por CCR no ano de 2012 (1). O CCR é a terceira neoplasia mais prevalente com sobrevida aos 5 anos, com um total de 19.613 casos registados em Portugal (18).

O gráfico 1 representa a evolução da taxa de incidência padronizada de várias neoplasias para a população europeia, onde o cancro do cólon se encontra como o terceiro mais prevalente (19).

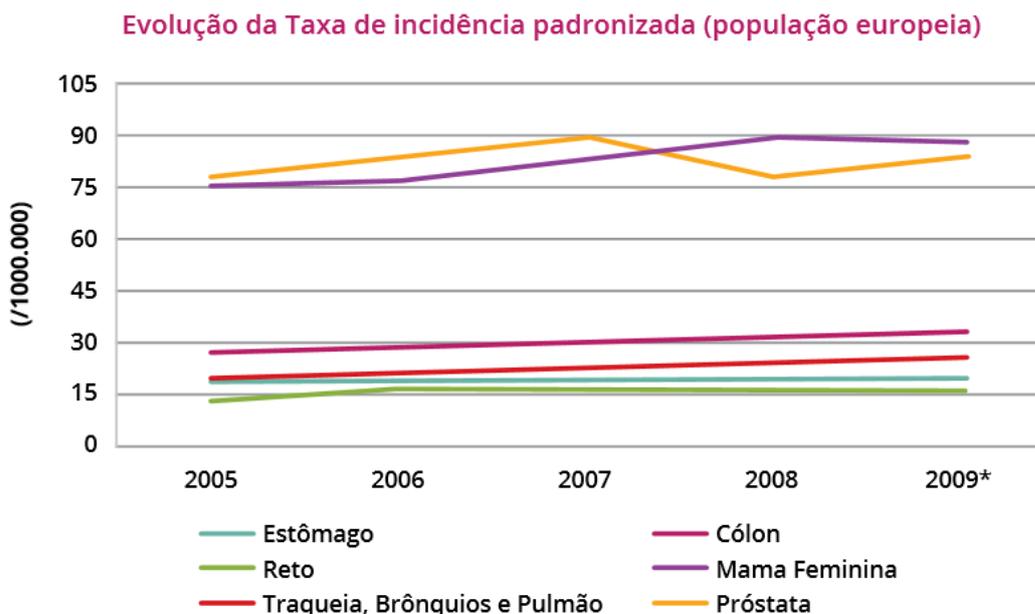


Gráfico 1. Evolução da taxa de incidência padronizada (população europeia) (19).

2. CARCINOGENESE

O cancro resulta de alterações que ocorrem na sequência do ácido desoxirribonucleico (ADN) do genoma das células neoplásicas, o que conduz à desregulação das vias celulares, perturbando o seu normal crescimento, proliferação e morte celular (20). A carcinogénese colorretal requer a acumulação de múltiplas alterações genéticas e epigenéticas numa célula normal que se promoverá através de um crescimento celular descontrolado. Este fenómeno pode ocorrer pelo aumento da taxa de proliferação da célula, pelo bloqueio da morte celular ou por ambos os eventos em simultâneo (7). No modelo sequencial de adenocarcinoma inicialmente proposto por Fearon e Vogelstein, estes autores sugeriram que a carcinogénese colorretal surge como resultado do grupo de quatro premissas: i) a ativação de oncogenes, e/ou a inativação de genes supressores tumorais; ii) a formação de tumores malignos requer a ocorrência de mutações em pelo menos 4 genes (enquanto que menos alterações caracterizam o fenótipo benigno); iii) o total de alterações acumuladas define o comportamento biológico tumoral; iv) em alguns casos, genes supressores tumorais com mutação exercem um efeito fenotípico, ainda que em heterozigotia, o que poderá levar à ideia de que alguns genes supressores tumorais poderão não ser “recessivos” ao nível celular (21). No

entanto, apenas 5% dos adenomas progridem para carcinomas o que sugere que a carcinogénese requer modificações moleculares adicionais. Atualmente, a carcinogénese colorretal é vista como um balanço entre as mutações genéticas e a perturbação dos mecanismos responsáveis pela manutenção do ciclo celular. Quando o ciclo celular deixa de ser capaz de controlar as taxas de mutações denomina-se por instabilidade genómica (2). Dentro da instabilidade genómica podemos ter a instabilidade cromossómica (CIN) em que há acumulação de anormalidades cromossómicas estruturais e numéricas e a instabilidade de microssatélites (IMS) em que há uma falha na reparação de bases durante a replicação do ADN.

Cerca de 70-85% dos CCRs desenvolvem-se através da instabilidade cromossómica. A lesão desta via mais precocemente identificada é a cripta aberrante displásica, uma lesão microscópica da mucosa, que antecede o aparecimento da alteração macroscópica – o pólip. Esta via encontra-se associada à inativação do gene APC como um evento inicial da carcinogénese colorretal, levando á formação de adenomas a partir da mucosa colónica normal. Este evento é seguido de mutações no gene KRAS, que promove o crescimento adenomatoso, e subsequentemente a perda alélica do braço longo do cromossoma 18 e a inativação dos genes DDC e SMAD4, ambos envolvidos na via de sinalização do fator de crescimento TGF- β . A transição de adenoma tardio para carcinoma é mediada pela inativação do gene TP53 e pela perda de heterozigotia (LOH) do braço curto do cromossoma 17 (5-7, 22).

A instabilidade de microssatélites constitui outro mecanismo de instabilidade genómica no CCR. Aproximadamente 20% dos CCR exibem este fenótipo, em que existe uma falha no sistema de repação “mismatch”, não havendo revisão/correção do DNA após replicação. Os genes responsáveis são MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 e PMS2. Os tumores relacionados com a instabilidade de microssatélites ocorrem no síndrome de Lynch, embora a maioria sejam esporádicos (2, 6).

A metilação do ADN é outra via de regulação da transcrição dos genes, ocorrendo ao longo de todo o genoma. Na maioria do CCRs, existe uma hipometilação global do genoma, principalmente nas sequências de ADN repetitivas e, simultaneamente, existe uma hipermetilação da região promotora

de alguns genes. Esta particularidade aumenta de sobremodo a probabilidade de ocorrência de um erro, numa determinada sequência de ADN, durante o processo de transcrição, contribuindo assim para o aceleração da carcinogénese (2, 5, 6).

A figura 1 resume as alterações morfológicas e moleculares encontradas no CCR (23).



Figura 1. Alterações morfológicas e moleculares na sequência do adenoma-carcinoma (23).

3. CARCINOMA COLO-RETAL HEREDITÁRIO

Cerca de 25% dos casos de CCR ocorrem em indivíduos jovens ou com história pessoal ou familiar de CCR, o que sugere a existência de uma predisposição genética (36, 37, 38). De facto, o CCR, de entre os tipos de cancro mais comuns é um dos que apresenta uma maior proporção de casos hereditários (36). Aproximadamente 5% destes ocorrem no contexto de síndromes hereditárias bem definidas, relacionadas com alelos de suscetibilidade, de alta penetrância e de herança autossómica dominante (36). Estas síndromes são divididas com base em achados clínicos, patológicos e genéticos em síndromes não-polipóides e síndromes polipóides hereditárias (36, 38). A síndrome de Lynch ou CCR hereditário não polipóide (HNPCC) é a mais comum destas síndromes, responsável por cerca de 3-5% dos casos de

CCR (36, 38). As síndromes polipóides são definidas pela presença de múltiplos pólipos no lúmen intestinal e são agrupadas de acordo com a histologia dos mesmos. A mais comum destas síndromes é a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), que corresponde a aproximadamente 0,05% de todos os casos de CCR. Associa-se a um risco de 100% de CCR se não for realizada colectomia profilática.

A Agregação Familiar do CCR representa cerca de 20% dos casos de CCR. A sua etiologia não foi ainda totalmente compreendida, mas parece resultar da combinação entre genes de baixa penetrância e a exposição ambiental. Neste grupo são englobados os indivíduos com história familiar de CCR, mas cujo padrão de manifestação da doença não é consistente com nenhuma das síndromes hereditárias acima referidas. Os indivíduos destas famílias apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de CCR, apesar de não ser tão elevado como nas síndromes hereditárias (36, 39, 40).

Existem vários aspetos que estão descritos na tabela 1 e que podem levantar a suspeita da presença de um CCR de forma hereditária (38).

Indicadores de alto risco de CCR familiar
Idade precoce de diagnóstico de cancro <ul style="list-style-type: none"> • CCR ou cancro do endométrio antes dos 50 anos • CCR antes dos 60 anos e histologia IMS-HS
Agregação familiar de CCR ou de outros cancros da Síndrome de Lynch
História de CCRs ou de outros cancros da Síndrome de Lynch síncronos ou metácronos
História familiar de síndrome CCR hereditária
Múltiplos pólipos gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"> • > 10 adenomas colo-retais • > 20 pólipos serrados • ≥ 5 pólipos serrados no cólon proximal, 2 dos quais com > 1 cm • ≥ 5 pólipos hamartomatosos gastrointestinais • Múltiplos pólipos gastrointestinais de Peutz Jeghers

Tabela 1. Indicadores de alto risco de CCR familiar

3.1 Síndrome de Lynch (HNPCC)

A síndrome de Lynch (HNPCC) é uma doença autossômica dominante, com uma alta taxa de penetração, cerca de 85%. É devida a mutações germinativas dos genes de ADN *mismatch repair* (MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2) e cerca de 90% têm instabilidade de microssatélites (41-43). Caracteriza-se pela história familiar de pelo menos três parentes com a doença diagnosticada, sendo um destes familiares em primeiro grau dos outros, um ou mais casos de CCR na família antes dos 50 anos e, pelo menos, duas gerações afetadas pela patologia (41-44). Estes tumores localizam-se preferencialmente no cólon proximal e desenvolvem frequentemente carcinomas metácronos e síncronos, associando-se a outras neoplasias em indivíduos jovens (endométrio, ovário, estômago, delgado, cérebro, pele) (41, 43).

Os portadores desta síndrome têm um risco aumentado de desenvolver CCR (30%-70%) e cancro do endométrio (30%-60%) (45).

Foram observadas correlações entre o genótipo-fenótipo, em que os portadores de mutações no MLH1 apresentavam maior risco de desenvolverem CCR precocemente, os portadores de mutações MSH2 tinham maior risco de apresentarem neoplasias extra-cólicas e os portadores de mutações MSH6 demonstravam maior risco de terem cancro do endométrio (46).

Perante uma família com suspeita clínica de síndrome de Lynch, o caso índice deve ser submetido a estudo através da pesquisa de instabilidade microssatélites e de mutações germinativas nos genes reparadores de ADN (43).

Apesar de apresentar características histológicas mais agressivas, a sobrevida aos 5 anos do CCR associado à síndrome de Lynch é melhor do que a dos tumores esporádicos (43).

Como variantes clínicas desta síndrome, temos a síndrome de Muir-Torre e a síndrome de Turcot.

O diagnóstico da síndrome de Muir-Torre é feito quando surge pelo menos uma neoplasia síncrona ou metácrona das glândulas sebáceas e pelo

menos uma neoplasia visceral, independentemente da história familiar. As neoplasias sebáceas incluem adenomas, carcinomas e queratoacantomas. As neoplasias de órgãos internos incluem as neoplasias comuns na síndrome de Lynch, entre as quais, o cancro do intestino delgado e cólon, estômago, endométrio, rim, ovário e outros. Como as neoplasias das glândulas sebáceas são raras, o diagnóstico de um destes tumores deverá orientar a investigação de neoplasias de órgãos internos (47).

Na síndrome de Turcot há o desenvolvimento de adenomas e carcinomas colo-rectais em associação com tumores do sistema nervoso central. A ocorrência de CCR e glioma ou glioblastoma maligno caracteriza a variante da síndrome de Turcot associada à síndrome de Lynch que representa cerca de um terço dos casos (47).

Vários critérios clínicos foram desenvolvidos com a finalidade de se identificarem casos suspeitos da síndrome de Lynch, tais como os critérios de Amesterdão e as guidelines revistas de Bethesda (Tabela 2) (48-52).

Critérios clínicos de diagnóstico de síndrome de Lynch
<p>Critérios de Amesterdão I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos um caso de CCR antes dos 50 anos • Um deve ser familiar de primeiro grau dos outros dois • Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas • 3 familiares afetados, um dos quais familiar de 1º grau dos outros dois
<p>Critérios de Amesterdão II</p> <ul style="list-style-type: none"> • No mínimo três familiares devem ter cancro(s) associado(s) à síndrome de Lynch (CCR, endométrio, intestino delgado, ureter, pelve renal) • Um deve ser familiar de 1º grau dos outros dois • Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas • Pelo menos um dos casos de cancro associado à síndrome de Lynch antes dos 50 anos
<p>Guidelines de Bethesda revistas</p> <p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de CCR antes dos 50 anos

- Presença de CCR síncrono ou metácrono ou outro cancro associado à síndrome de Lynch independentemente da idade
- Diagnóstico de CCR com histologia IMS-H antes dos 60 anos
- Diagnóstico de CCR e ≥ 1 familiar de 1º grau com tumor associado à síndrome de Lynch, com pelo menos um dos cancros diagnosticado antes dos 50 anos

Tabela 2. Critérios clínicos de diagnóstico de síndrome de Lynch (48-52).

Contudo, vários estudos reportam que os critérios de Amsterdão apresentam baixa sensibilidade e especificidade na identificação de indivíduos com síndrome de Lynch e que as guidelines de Bethesda podem não identificar entre 6 a 25% dos portadores com mutação (49).

Desde que $> 90\%$ dos casos de CCR associados à síndrome de Lynch demonstrem IMS e/ou perda da proteína correspondente, os testes moleculares de screening podem representar uma boa estratégia. Estudos recentes, demonstraram que estes testes apresentavam maior sensibilidade que as guidelines de Bethesda (100% versus 87,8%) (37).

Outros modelos preditivos como o PREMM, MMRpro, MMRpredict e Bartenson têm sido utilizados para estimar a probabilidade de um indivíduo ser portador de uma mutação germinativa MMR. Um estudo realizado por Backes FJ *et al* demonstrou bons resultados nos casos de cancro CCR e do endométrio (37), mas não existem ainda guidelines que recomendem a utilização destes modelos (45). Estão disponíveis testes para estudo genético da porção distal do gene EpCAM e dos quatro genes MMR relevantes nesta síndrome (46). As famílias que preenchem os critérios de Amsterdão mas não apresentam deficiência nos genes MMR devem ser referidas como portadoras de CCR Familiar, também denominado de CCR Familiar tipo X (45).

3.2 Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

No que concerne à polipose adenomatosa familiar (PAF), esta é responsável por cerca de 1% de todos os casos de CCR e está associada à mutação germinativa do gene APC no cromossoma 5q21 (44, 53, 54).

Caracteriza-se pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos intestinais, podendo estes associarem-se a manifestações extra-intestinais, tais como, cistos epidermóides, tumores desmóides abdominais, osteomas, tumores cerebrais. É uma doença de penetrância incompleta e de severidade variável, mas que, em indivíduos da mesma família tende a ser semelhante. Envolve predominantemente o cólon proximal e é pouco frequente o atingimento rectal (39). Os indivíduos com PAF apresentam um risco aumentado de cancro em outros locais para além do cólon e intestino delgado. As malignidades associadas à PAF incluem o hepatoblastoma em crianças, meduloblastoma, carcinoma papilar ou folicular da tiróide e cancro pancreático (46) (Tabela 3)

Manifestações extracólicas da FAP	
Origem embriológica	Frequência
Ectoderme <ul style="list-style-type: none"> • Quisto epidermoide • Tumor do SNC • Hipertrofia do epitélio pigmentado da retina 	50% <1% 75%
Mesoderme <ul style="list-style-type: none"> • Desmóides • Osteoma • Dentes supranumerários 	15% 80% 17%
Endoderme <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma gástrico e duodenal • Pólipo glandular fúndico • Carcinoma das vias biliares • Hepatoblastoma • Adenoma adreno-cortical • Carcinoma papilar da tiróide 	95% 40% <1% <1% 5% 1%

Tabela 3. Manifestações extracólicas da FAP (46).

Os pacientes sem história familiar provavelmente sofreram uma mutação espontânea. Os pólipos são pouco habituais antes da puberdade, mas estão presentes por volta dos 25 anos (55). Atualmente, já é possível realizar testes

genéticos que identificam a mutação do gene APC e permitem um diagnóstico antes do desenvolvimento dos pólipos, devendo os indivíduos com história familiar de PAF serem orientados para a realização dos mesmos (44, 53, 54). Os portadores da mutação têm risco de 100% de desenvolver a PAF e as complicações associadas, enquanto os parentes em primeiro grau, têm um risco de cerca de 50% (53).

4. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O CCR é uma doença complexa com uma grande variedade de fatores etiológicos associados, incluindo fatores ambientais e genéticos. A exposição a fatores ambientais específicos conduz a alterações da mucosa colônica normal, o que poderá estar na origem de diversas doenças, incluindo o CCR. Estima-se que apenas cerca de 5% dos casos de CCR estão associados a síndromes hereditárias, levando a que a maioria dos casos de CCR diagnosticados serem esporádicos (3). Foi sugerido que aproximadamente 80% dos casos de CCR poderão ser prevenidos pela combinação correta de dieta, atividade física e estilo de vida (10, 24). Deste modo, diversos fatores relativos a dieta e estilo de vida têm vindo a ser associados ao aumento do risco de desenvolvimento de CCR (10-12).

Estudos com populações migrantes demonstraram a influência das condições ambientais, uma vez que imigrantes de populações com baixa incidência em CCR tendem a aproximar-se das taxas de incidência do novo país de residência (25). Diversos estudos epidemiológicos têm sugerido que fatores como a dieta, a atividade física, a obesidade, o tabagismo, o consumo de álcool e a presença de doenças inflamatórias do intestino desempenham um papel preponderante na etiologia desta doença (10, 12-15).

A obesidade e o tipo de dieta, nomeadamente o consumo de carnes vermelhas e de carnes processadas, têm vindo a ser associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de CCR, contudo os mecanismos de ação não se encontram totalmente esclarecidos (10, 14). Uma possível explicação poderá

ser o facto das carnes vermelhas serem uma fonte de gorduras saturadas, proteínas e carcinogéneos, tais como as amins heterocíclicas, resultantes das altas temperaturas atingidas na confeção. Assim, a digestão destas substâncias poderá levar à iniciação do processo de carcinogénese (11).

Por outro lado, o papel das fibras através da ingestão de vegetais, frutas e outras fontes tem sido controverso ao longo dos anos. No passado, foi sugerido que o consumo de alimentos ricos em fibras estaria associado a baixo risco de CCR (26-28). Contudo, estudos mais recentes, não apresentaram resultados significativos relativamente à associação do consumo de fibras e baixos riscos de desenvolvimento de CCR (29, 30).

A atividade física tem vindo a ser fortemente associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de CCR (10, 14).

Associada à obesidade e à inatividade física, a resistência à insulina e consequentemente a hiperinsulinemia tem vindo a ser descrita como fator de risco para o desenvolvimento de CCR (10). Diversos estudos associaram o desenvolvimento de CCR à presença de diabetes mellitus tipo 2, hiperinsulinemia, e elevada concentração de fatores de crescimento “insulin-like” (IGFs) (31, 32).

Vários estudos demonstraram uma forte associação entre o tabagismo e um risco aumentado de desenvolvimento de CCR (13, 33). Estudos conduzidos por Huxley *et al.* (2009) indicam que fumadores apresentam um risco 16% maior de desenvolver CCR quando comparado com a população não fumadora. O efeito carcinogénico do tabaco poderá ser devido à formação de adutos de ADN na mucosa colónica normal, como um efeito dos hidrocarbonetos policíclicos presentes nos cigarros. No mesmo estudo, os autores demonstraram que o consumo elevado de álcool leva a um risco de desenvolvimento de CCR 60% superior quando comparado com não consumidores ou consumidores moderados de álcool (14).

Verifica-se também que o risco de CCR aumenta com a idade, uma vez que aproximadamente 90% dos doentes com CCR têm mais de 50 anos de idade. Sendo que a idade média de diagnóstico de CCR é de 72 anos (17).

Pacientes com doenças inflamatórias intestinais, tais como colite ulcerosa e doença de crohn apresentam também um risco aumentado para o

desenvolvimento de CCR (4). Deste modo, este risco é tanto maior quanto maior a extensão da inflamação, a presença de colangite esclerosante, de história familiar de CCR e o grau de inflamação (34).

O cancro de cólon e reto surge mais frequentemente em doentes com história de pólipos adenomatosos. Apenas 5% destes pólipos progride para carcinoma, contudo a maioria dos carcinomas teve origem num pólipo adenomatoso. O risco está também correlacionado com a histologia (adenoma viloso) e tamanho do pólipo, considerando-se que um pólipo com mais de 2 cm tem um potencial de malignidade de cerca de 40% (35).

Doentes com antecedentes de CCR apresentam um risco aumentado para o aparecimento de um segundo tumor primário no cólon ou reto ou de outro tipo. Este risco é bastante elevado se o primeiro diagnóstico ocorreu com menos de 60 anos de idade (35).

Indivíduos cujos familiares de primeiro ou segundo grau foram diagnosticados com CCR apresentam um risco aumentado de desenvolver esta neoplasia. Este risco é tanto maior, se ocorreu em vários familiares e se ocorreu em idades jovens (35).

5. PREVENÇÃO PRIMÁRIA E QUIMIOPREVENÇÃO

A prevenção primária compreende o conjunto de ações desenvolvidas com vista à modificação de hábitos relacionados com um estilo de vida pouco saudável por outros mais adequados. Esta consegue-se, proporcionando informação à população através de campanhas e levando a cabo programas de educação para a saúde de forma a consciencializar e a ajudar as pessoas a adotarem estilos de vida saudáveis.

A relevância do potencial de impacto das medidas de prevenção primária no controlo do cancro é consensual (56).

No que concerne ao CCR, as últimas estimativas apontam que este tipo de prevenção permitiu uma redução de 31,5% na incidência nos homens e de 18,4% nas mulheres (57).

A *American Cancer Society* recomenda protocolos específicos para a prevenção do CCR. As considerações dietéticas baseiam-se numa alimentação com poucas gorduras e muita fibra, incluindo cereais integrais, frutas e vegetais. Os vegetais crucíferos, como os grelos, as couves e os brócolos, têm sido recomendados na redução do risco de CCR (Tabela 4) (58).

Recomendações dietéticas para a prevenção do cancro do cólon e reto
√ Reduza de 40% para 30% a ingestão calórica diária de gorduras saturadas e insaturadas.
√ Aumente a ingestão de fibras, comendo frutos frescos e vegetais: repolho, brócolos, couve-de-bruxelas, couve-rábano, couve-flor, pão integral e cereais.
√ Consuma alimentos ricos em vitamina C: citrinos, morangos, groselha, repolho, tomate e nozes.
√ Coma alimentos ricos em vitamina A: pêsego, melão, damasco, vegetais verdes e amarelos (cenoura, espinafre, abóbora, espargo e batata doce).
√ Consuma alimentos ricos em vitamina E: vegetais oleosos, soja, semente de girassol e folhas de alface.

Tabela 4- Recomendações dietéticas para a prevenção do CCR (58).

Embora não esteja completamente estabelecida a associação da dieta com o CCR, pensa-se que uma alimentação do tipo mediterrânica seja a mais apropriada como medida preventiva (59). Contudo a história dietética dos casos de pessoas com CCR revelou um padrão distinto da presumida e desejada dieta mediterrânica (60,61)

Um estudo prospetivo de caso-controlo caracterizou, pela primeira vez numa população portuguesa, os hábitos alimentares e de estilos de vida dos indivíduos com CCR. Verificou-se um consumo preferencial e em grande quantidade de carne vermelha e derivados, o que implica a ingestão excessiva de proteína animal, gordura saturada, colesterol, vitamina B12 e ferro-heme. Foi igualmente excessiva a ingestão de álcool e de farináceos refinados (veículo de açúcares de absorção rápida e elevado índice glicémico). Em contrapartida, o consumo de vegetais era muito inferior às recomendações (62). Era igualmente escasso o consumo de peixe. Este padrão alimentar

estava associado ao sedentarismo em 77% dos casos e a hábitos tabágicos em 45% (63).

No que respeita à quimioprevenção ou prevenção farmacológica, esta tem como objetivo bloquear a ação das substâncias carcinogêneas que atuam nas células e que levam ao desenvolvimento de cancro. Deste modo, a quimioprevenção dos tumores do cólon e reto ocorre fundamentalmente através da prevenção do desenvolvimento de pólipos e conseqüentemente do desenvolvimento desta neoplasia. Diversos estudos têm vindo a ser desenvolvidos nesta área incluindo fármacos anti-inflamatórios não esteróides, magnésio, hormonas pós-menopáusicas, flavonóides, ácido fólico, licopeno e vitamina D, contudo os resultados são ainda bastante controversos (64, 65). Entre os referidos, destaca-se o efeito dos fármacos anti-inflamatórios não esteróides, pelos resultados promissores obtidos em diversos estudos.

Foi demonstrado que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides inibem a carcinogénese colorretal, possivelmente pela redução da produção de prostaglandina endógena através da inibição da COX. Estudos clínicos demonstraram que o uso regular e a longo prazo de aspirina levou à redução da incidência de pólipos colorretais. De um modo geral, e segundo diversos estudos o uso de aspirina parece ser efetivo na redução de incidência de pólipos adenomatosos e de CCR, especialmente se utilizado em altas doses durante mais de 10 anos. No entanto, os danos de tal utilização deverão ser corretamente avaliados. Adicionalmente o custo-eficiência desta quimioprevenção em comparação com um rastreio efetivo e eficaz deverá ser tido em conta (66).

6. RASTREIO DE CCR

A aplicação de técnicas de rastreio consiste no primeiro passo para a correta implementação de diagnóstico de CCR. O objetivo das técnicas de rastreio de cancro é primariamente reduzir a incidência de doença avançada e, conseqüentemente a incidência de mortalidade. O rastreio moderno de CCR pode atingir este objetivo pela deteção de adenocarcinomas em estadio inicial e pela remoção dos pólipos adenomatosos identificados. De fato, estima-se

que quase 60% das mortes por CCR poderiam ser evitadas se for aplicado um rastreio rotineiro na população com mais de 50 anos (67). Assim e para que seja possível uma drástica diminuição das taxas de incidência e mortalidade por CCR são necessárias ações de promoção da saúde e prevenção da doença, garantindo que as diretrizes recomendadas sobre o rastreio de CCR são implementadas eficazmente (68).

As características clínicas e histopatológicas do CCR tornam esta neoplasia particularmente adequada para ser rastreada. Uma vez que o adenocarcinoma tem origem, em cerca de 80% dos casos, em lesões precursoras benignas (adenomas), que podem surgir em qualquer parte do cólon e são maioritariamente polipóides. Como o processo de carcinogénese na mucosa colónica é um processo longo, como referido anteriormente, estima-se uma duração de período assintomático de CCR de pelo menos 10 anos, o que proporciona uma excelente janela de oportunidade para a deteção precoce do CCR (69, 70).

Deste modo o objetivo central do rastreio do CCR é identificar a doença ainda em fase latente, detetando lesões benignas precursoras, os adenomas, ou lesões malignas em fase precoce de invasividade, de modo a ser tratada antes que represente uma ameaça para o indivíduo (69).

A implementação de um plano de rastreio assenta numa série de intervenções, desde a identificação da população alvo até à terapêutica e vigilância (68). Deste modo, pretende-se que a aplicação de exames a uma população alvo aparentemente saudável ou a grupos de risco selecionados, conduza á diminuição da incidência e mortalidade da doença (71). Conferindo á diminuição da taxa de mortalidade o principal indicador de eficácia de determinado método de rastreio (72).

Existem dois tipos principais de rastreio: o rastreio sistemático, de base populacional, que é organizado para que os indivíduos sejam convocados e submetidos ao rastreio; e o rastreio do tipo oportunista (*case finding*), que ocorre quando o médico, no decorrer da sua atividade clínica, procura detetar problemas (não obrigatoriamente relacionados com as queixas do doente) através de uma contínua atitude preventiva dirigida aos utentes da sua lista (70).

Geralmente, os rastreios sistemáticos geram maiores benefícios, nomeadamente a nível económico, de controlo e de avaliação (70, 73). Contudo, na União Europeia os rastreios populacionais ainda ocupam menos de metade do total, pelo que o rastreio oportunista, por atuação direta nomeadamente do médico de família, constitui para já um recurso importante na prevenção secundária do CCR (70, 73).

Para se implementar um programa de rastreio é necessário reunir um conjunto de premissas (70, 74):

- A doença deve ser um problema importante de saúde;
- A história natural da doença deve ser bem conhecida;
- Deve haver uma fase sintomática ou latente precoce, longa e reconhecível;
- Devem existir testes com razoável capacidade de rastrear e diagnosticar a doença numa fase precoce;
- Os testes devem ser seguros e aceites pela população;
- O seguimento e/ou tratamento devem ser garantidos aos utentes com resultados positivos para a doença;
- Devem estar disponíveis instalações para o diagnóstico e tratamento;
- Deve existir vantagem terapêutica com o diagnóstico pré-clínico/fase assintomática;
- Os potenciais participantes devem receber informação adequada sobre os prós e contras do rastreio;
- Devem ser tomadas medidas para assegurar igualdade no acesso ao rastreio;
- Deve verificar-se uma boa relação de custo-efetividade.

Todavia, a implementação de programas de rastreio e de vigilância do CCR têm sustentação consistente nomeadamente em Portugal, pelas seguintes razões: o CCR é uma doença frequente, com várias implicações; vários testes de rastreio evidenciaram exequibilidade na rotina clínica, aceitação pelo doente e acuidade suficiente na deteção do cancro precoce; existe evidência suficiente no sentido de indicar que o rastreio pode reduzir a

incidência do CCR mediante a identificação e remoção de adenomas pré-malignos e reduzir também a mortalidade ao detetar tumores em fase inicial; estudos de análises de decisão demonstraram claramente rácios de custo-benefício favoráveis, qualquer que seja a modalidade de rastreio utilizada; a estimativa do desenvolvimento biológico do pólip adenomatoso sugere que a fase pré-clínica da doença potencialmente detetável é suficientemente longa para justificar o rastreio (75).

Mais de 90% dos CCR têm origem em pólipos benignos que crescem e se desenvolvem no intestino durante cerca de 10 anos até se tornarem malignos. De facto, o CCR possui uma fase pré-clínica longa, durante a qual o cancro pode ser detetado num estadio precoce e removido por técnicas seguras e disponíveis. Desta forma, interrompe a história natural da doença (76), com benefícios comprovados tanto na mortalidade, como na incidência da doença maligna (77).

No gráfico 2 estão apresentados os dados relativamente à evolução do número de utentes convidados e efetivamente rastreados para CCR (19).

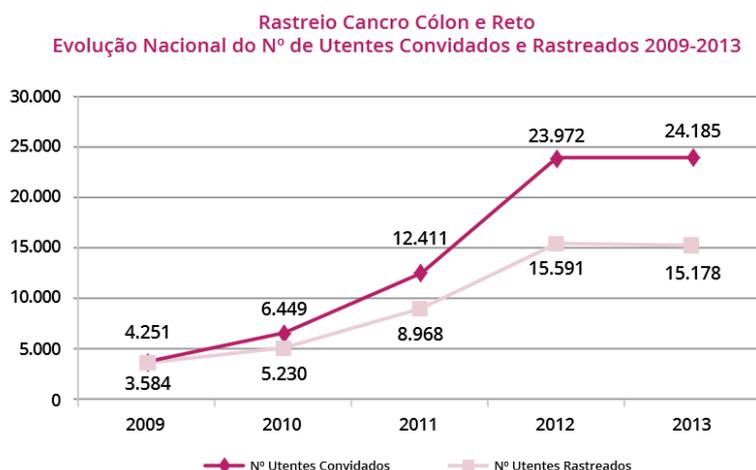


Gráfico 2. Rastreio do CCR – Evolução nacional de número de utentes convidados e rastreados entre 2009-2013 (19).

6.1 METODOLOGIAS DE RASTREIO DE CCR

Com as atuais tecnologias, existe uma grande diversidade de opções para o rastreio de CCR: os exames às fezes que incluem o teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) e também testes de ADN fecal e os exames estruturais que compreendem a sigmoidoscopia flexível e a colonoscopia total, e ainda exames radiológicos como o enema baritado com duplo contraste (EBDC) e a colonografia por tomografia computadorizada (colonoscopia virtual) (78, 79).

6.1.1 Pesquisa de sangue oculto nas fezes

A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) é o método de rastreio oportunista integrado no plano nacional de saúde em Portugal e aplicável de 1/1 ou 2/2 anos a homens e mulheres a partir dos 50 anos de idade.

Devem ser prescritos, para pesquisa de sangue oculto nas fezes, os testes imunoquímicos. Estes testes são descritos, na maior parte dos estudos, como tendo superior sensibilidade e especificidade relativamente aos testes tradicionais (que se baseiam numa deteção com recurso ao “guaiaco”). Estes estudos revelam um aumento na deteção dos CCR e dos adenomas com a utilização destes testes, por comparação com os testes tradicionais (80, 81).

Segundo as guidelines europeias de 2012, três revisões sistemáticas avaliaram a eficácia da PSOF e verificaram uma redução significativa na mortalidade por CCR de 14/16% (81).

Contudo a PSOF apresenta uma sensibilidade baixa para o despiste de adenomas o que conduz a um número elevado de falsos-negativos. Para além disso, um resultado positivo indica que o doente tem uma hemorragia no trato gastrointestinal que poderá estar relacionada com inúmeras causas como úlceras, diverticuloses, doença inflamatória intestinal, hemorróides, entre outras. Sendo assim a maioria dos casos identificados por PSOF são falsos-positivos sendo estes doentes submetidos a pesquisas adicionais desnecessárias (81).

6.1.2 Sigmoidoscopia flexível e Colonoscopia total)

A sigmoidoscopia flexível (SF) e a colonoscopia (CT) são exames médicos invasivos, realizados utilizando uma sonda delgada, que contém uma câmera de vídeo acoplada na extremidade, denominada colonoscópio ou sigmoidoscópio, respetivamente, permitindo visualizar e captar imagens das paredes do órgão em estudo e identificar/remover eventuais lesões.

No caso da SF apenas cerca de 50 cm do tubo digestivo são observados, incluindo ânus, reto, cólon sigmóide e porção distal do cólon descendente, enquanto que na CT todo o cólon é analisado. Em ambos os exames e no caso de se observarem pólipos ou lesões malignas é possível a sua remoção na mesma intervenção.

Comparando a SF com a CT a primeira é menos morosa e exige uma preparação intestinal mais fácil e rápida. Os argumentos para a utilização da SF como forma de rastreio baseiam-se na premissa de que a maioria dos adenomas e cancros se localizam no cólon esquerdo, cerca de 75%, e que a presença destas lesões à esquerda representa um valor preditivo de lesões de risco no cólon proximal de 10% dos casos. (82) Segundo as guidelines europeias de 2012, vários estudos mostraram que a SF reduz a incidência (23%-80%) e a mortalidade (31-50%) por CCR (81). No entanto, estudos sobre o rastreio com CT mostram que cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com CCR através deste método, não o seriam através da SF. Com o avançar da idade, verifica-se o aparecimento de lesões cancerígenas no cólon proximal. Além do mais, indivíduos do sexo feminino também apresentam esta tendência. Sendo assim e apesar da alta especificidade dos achados endoscópicos obtidos pela SF a sua sensibilidade para o cólon inteiro é baixa (81, 82).

A CT constitui o *gold standard* no despiste das lesões alvo, permitindo o diagnóstico de mais de 25% das lesões não detetadas por outros métodos. A especificidade e a sensibilidade da colonoscopia para detetar pólipos e cancro são elevadas. No entanto, este exame apresenta uma série de desvantagens que o questionam como método de rastreio: elevado custo, necessidade de

destreza técnica, baixa adesão da população, e exigências da preparação intestinal, natureza invasiva do procedimento (83).

6.1.3 Pesquisa de ADN nas fezes

A pesquisa de mutações e a estabilidade do ADN nas fezes foi recentemente proposta como método de rastreio não invasivo otimizado em relação à PSOF. Através deste método é possível identificar nas fezes ADN das células neoplásicas. Este teste demonstrou a capacidade de detetar 91% dos indivíduos com cancro e 82% daqueles que tinham adenomas avançados, bem como a possibilidade de excluir estas lesões quando o teste é negativo, mostrando-se mais específico que a PSOF. Assim, são específicos para lesões neoplásicas, consistentes, bem tolerados, não sendo necessária qualquer preparação. Pensa-se que poderá permitir um alargamento dos intervalos de rastreio comparativamente à PSOF (81).

Contudo, a questão custo/benefício deverá ser discutida antes da implementação generalizada deste teste como método de rastreio, visto ser bastante dispendioso (81).

6.1.4 Enema baritado com duplo contraste

O enema baritado com duplo contraste (EBDC) apesar de permitir a visualização de todo o cólon apresenta uma sensibilidade e especificidade muito inferior à CT (48%). Contudo, e uma vez que consegue detetar até 50% dos pólipos de grande tamanho, é indicada na ausência de outros recursos (81).

Como vantagens, apresenta o facto de exigir uma preparação intestinal fácil, dispensar a sedação e monitorização hemodinâmica e permitir a visualização de massas tumorais (84).

Como desvantagens apresenta uma baixa sensibilidade para lesões inferiores a 1 cm (85) e pode não detetar pólipos de pequenas dimensões (84). Existem igualmente situações que limitam a acuidade deste exame, tais

como a presença de diverticulose ou a presença de um cólon com ansas redundantes e com zonas de difícil exploração (75).

É necessária a realização complementar de colonoscopia se com o EBDC não se conseguir visualizar adequadamente todo o cólon ou se for necessário realizar biópsia ou polipectomia na presença de algum achado (86).

6.1.5 Colonografia por Tomografia computadorizada

A colonografia por tomografia computadorizada (CTC) ou colonoscopia virtual é uma tecnologia avançada que permite a reconstrução a duas e três dimensões de todo o cólon e reto, com base na interpretação e processamento digital das imagens obtidas pela tomografia.

Como vantagens apresenta ser um método minimamente invasivo, permitir visualizar todo o cólon, não ser necessária sedação, ter um potencial de obtenção mais preciso das lesões e possível avaliação das estruturas pericólicas (87). No entanto, apesar de ter uma sensibilidade de detecção de 85% para lesões com dimensões superiores a 10 mm, a sensibilidade reduz para a metade em lesões inferiores a 5 mm. Apresenta, ainda, problemas em termos de exame de rastreio, já que a necessidade de limpeza intestinal e de insuflação de ar sem a possibilidade de exérese dos pólipos não permitem estabelecer claras vantagens sobre a endoscopia tradicional (87).

Este é um método usualmente proposto aos doentes que recusam ou que não são bons candidatos para colonoscopia total. Porém, sendo um método relativamente novo, ainda em investigação, aguardam-se mais resultados em termos de redução da incidência e mortalidade por CCR (81).

6.2 ESTRATIFICAÇÃO POR GRUPOS DE RISCO

A escolha do teste de rastreio é dependente de diversos fatores e aplicam-se por sua vez a diferentes grupos de risco da população alvo, que importa referir. Com base nas recomendações nacionais e internacionais, em

relação ao CCR existem três grandes grupos de risco: médio, aumentado e de alto risco (Tabela 5) (79, 88, 89).

Grupo de risco médio	<ul style="list-style-type: none">• Indivíduos assintomáticos:<ul style="list-style-type: none">- sem história pessoal de neoplasia intestinal ou colite ulcerosa, e sem história familiar confirmada de CCR ou,- com um parente em 1º ou 2º grau com CCR diagnosticado acima dos 55-60 anos de idade.
-----------------------------	---

Grupo de risco aumentado	<ul style="list-style-type: none">• Indivíduos com história pessoal de pólipos adenomatosos ou CCR.• Indivíduos com história familiar de pólipos ou CCR (não hereditário):<ul style="list-style-type: none">- com um parente em 1º grau com CCR diagnosticado antes dos 55-60 anos de idade, ou- com dois parentes em 1º ou 2º grau do mesmo lado da família, com CCR diagnosticado em qualquer idade.• Colite ulcerosa• Doença de Crohn
---------------------------------	--

Grupo de alto risco	<ul style="list-style-type: none">• Indivíduos com história familiar de pólipos ou CCR (não hereditário):<ul style="list-style-type: none">- com três ou mais parentes em 1º ou 2º grau do mesmo lado da família com CCR diagnosticado em qualquer idade ou,- com dois ou mais parentes em 1º ou 2º grau do mesmo lado da família, com diagnóstico de CCR, incluindo qualquer um destes fatores de risco: múltiplos CCR num só indivíduo, CCR antes dos 50 anos ou membro da família que tenha/teve cancro relacionado com o Cancro colorrectal hereditário não-polipóide (HNPCC).• Indivíduos com história familiar conhecida (com presença de mutação genética) de uma síndrome hereditária de CCR:<ul style="list-style-type: none">- Polipose adenomatosa familiar (PAF)- Cancro colorrectal hereditário não-polipóide (HNPCC)• Indivíduos com história pessoal de doença inflamatória intestinal (DII)
----------------------------	---

Tabela 5- Estratificação por grupos de risco.

6.3 RASTREIO DE CCR EM PORTUGAL E NO MUNDO

De acordo com várias organizações internacionais é imprescindível a aplicação de métodos de rastreio de CCR com vista à diminuição das taxas de mortalidade por esta neoplasia. Segundo a *US Multi-Society Task Force* (USMSTF) todos os indivíduos de risco médio deverão realizar colonoscopia a cada 10 anos. Adicionalmente sugerem que deverão realizar também sigmoidoscopia flexível e EBDC ou tomografia computadorizada a cada 5 anos,

PSOF anualmente, e pesquisa de ADN nas fezes por períodos não determinados. Desde modo, o paciente que apresente resultado positivo a qualquer um destes exames deveria ser sujeito a nova colonoscopia (79).

Em Portugal, segundo as recomendações do anterior Plano Oncológico Nacional 2001-2005, do Programa Nacional para a Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2006 – 2010 (PNPCDO) e recentemente adotadas nas Orientações Programáticas do PNDO da DGS, baseadas nas Recomendações Europeias de 2003 e expressas também nos guidelines europeus dos rastreios oncológicos publicados em fevereiro de 2011 devem ser incentivados todos os meios conducentes à identificação de lesões pré-malignas ou de neoplasias em fase inicial (68, 71). O que está deste modo em vigor em Portugal, determina que o rastreio para o CCR deve contemplar: a PSOF a cada 1-2 anos e/ou a colonoscopia de 5 em 5 anos nos indivíduos assintomáticos (Tabela 6). Prioritariamente, a realização do rastreio do CCR deverá utilizar a PSOF com convite a partir dos 50 anos de idade e até aos 74, estando subsequentemente indicada a colonoscopia em todos os casos com PSOF positiva (68, 71). Adicionalmente, cabe ao médico no decorrer da avaliação clínica propor ao doente a realização do rastreio oportunista, caso haja algum tipo de indicação (68, 70).

Os programas de rastreio com base populacional têm-se revelado bastante mais eficazes que os rastreios oportunistas no que diz respeito à redução das taxas de mortalidade, concretamente no CCR é possível atingir uma diminuição das taxas de mortalidade na ordem dos 20%. Contudo dados recentes apontam que o rastreio populacional a nível nacional ocorreu apenas em 14% dos casos. Estando atualmente implementado parcialmente na região e Centro e Alentejo. De salientar o nível de taxa de adesão a este rastreio verificado no ACES Alentejo, cerca de 65%. De fato, neste ACES o rastreio de CCR foi implementado em 2011 e centra-se na pesquisa sangue oculto nas fezes por teste imunoquímico quantitativo com cut-off de 100ng/ml em homens e mulheres dos 50 aos 70 anos, com uma periodicidade de 2 anos. Já na região centro as taxas de adesão rondam os 55%. Neste ACES o rastreio de CCR foi

implementado em 2009 e baseia-se no teste PSOF em mulheres e homens entre os 50 e os 70 anos, com uma periodicidade de 2 anos (90).

Importa contudo salientar que paralelamente aos rastreios organizados de base populacional aconselhados pelo PNPCDO existem muitos casos rastreados de carácter oportunístico e que do mesmo modo permitem a deteção precoce da doença.

Existem casos particulares que apresentam maior risco de desenvolver CCR, e que devido a esse fato merecem maior atenção no que respeita ao rastreio do CCR (Tabela 6). Segundo as principais diretrizes de rastreio entre os indivíduos pertencentes ao grupo de risco aumentado existem diferentes abordagens mediante algumas características. Deste modo, indivíduos com risco aumentado por apresentarem um parente em primeiro grau com diagnóstico de CCR têm indicação para realizar a cada 5 anos a partir dos 50 anos de idade ou 10 anos antes da idade mais jovem de diagnóstico de CCR (o primeiro a surgir) colonoscopia total, ou em alternativa rectosigmoidoscopia com EBDC aceitáveis se a colonoscopia for indisponível. No caso de existirem dois parentes em 1º ou 2º grau do mesmo lado da família com CCR diagnosticado em qualquer idade deve-se considerar para além dos exames indicados anteriormente, a oferta de PSOF nos anos intercalares. Por fim, no caso de doentes com doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa ou doença de crohn indica-se a colonoscopia total a cada 1 a 2 anos. Em casos de pancolite ou colite esquerda esta análise deve iniciar-se 8 ou 15 anos após o início da doença, respetivamente.

Os indivíduos pertencentes ao grupo de alto risco devem ser primariamente referenciados aos cuidados de saúde secundários ou para rastreio genético. Aos indivíduos portadores de PAF recomenda-se rectosigmoidoscopia flexível a cada 12 meses desde os 10-15 anos até aos 35 anos, e a cada 3 anos após os 35 anos de idade, com PSOF nos anos intercalares. Portadores de HNPCC recomenda-se colonoscopia total a cada 1 a 2 anos desde os 25 anos ou 5 anos antes da idade do membro mais novo da família afetado (o que for mais precoce), com PSOF nos anos intercalares.

Grupo de risco médio	
<ul style="list-style-type: none"> Sem história familiar de neoplasia ou colite 1 familiar em 1º ou 2º grau com diagnóstico de CCR com mais de 60 anos 	PSOF a partir dos 50 anos, a cada 1-2 anos (<i>rastreio oportunista</i>)
Grupo de risco aumentado	
<ul style="list-style-type: none"> 1 parente em 1º grau com diagnóstico de CCR antes dos 60 anos 	Colonoscopia total (retosigmoidoscopia + EBDC aceitáveis se colonoscopia indisponível) a cada 5 anos a partir dos 50 anos ou 10 anos antes da idade mais jovem de diagnóstico do CCR (o que surgir primeiro).
<ul style="list-style-type: none"> 2 parentes em 1º ou 2º grau do mesmo lado da família, com CCR diagnosticado em qualquer idade 	Considerar oferta de PSOF nos anos intercalares
<ul style="list-style-type: none"> Doença Inflamatória Intestinal, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn 	Colonoscopia total – Pancolite: 8 anos após o início da doença; – Colite Esquerda: 15 anos após o início da doença Follow-up: a cada 1-2 anos
Grupo de alto risco	
Referenciar aos Cuidados de Saúde Secundários ou referenciar para rastreio genético.	
<ul style="list-style-type: none"> PAF 	Retosigmoidoscopia flexível anual dos 10-15 anos até aos 30-35 anos e a cada 3 anos após os 35 anos. PSOF nos anos intercalares.
<ul style="list-style-type: none"> HNPCC 	Colonoscopia total a cada 1 a 2 anos desde os 25 anos ou 5 anos antes da idade do membro mais novo da família afetado (o que for mais precoce). PSOF nos anos intercalares.

Tabela 6 – Diretrizes de rastreio em Portugal por grupos de risco.

RISCO APÓS POLIPECTOMIA

É de ter em consideração os procedimentos e o risco em indivíduos a quem foram identificados e removidos pólipos após uma colonoscopia.

Diversos estudos apontam que mediante a histologia e história do paciente o seu risco subsequente será diferente, exigindo-se a adequação das estratégias a este nível.

Como foi referido anteriormente, os adenomas são lesões precursoras de CCR, progredindo lentamente por uma série de eventos sequenciais. Os adenomas são identificados em cerca de 11% dos indivíduos de risco médio entre os 50 e os 54 anos, aumentando para 33% a 50% em indivíduos entre os 65 e 75 anos de idade (35). Por outro lado, os pólipos hiperplásicos caracterizam-se pelas suas pequenas dimensões, normalmente localizados na porção terminal do cólon (reto e sigmóide), e apresentam muito baixo risco de transformação maligna, e na maioria dos casos não é necessário tratamento. Apesar de a maioria dos estudos não contemplar os pólipos hiperplásicos aquando da determinação de sobrevivência pós polipectomia, o significado clínico e o potencial neoplásico dos pólipos hiperplásicos do cólon direito ainda não se encontra totalmente bem definido (35).

Na presença de adenomas na colonoscopia deverá ser observado o seu número, o seu tamanho e as suas características. Vários estudos demonstraram que quanto maior o número de pólipos encontrado, maior o potencial de desenvolver mais adenomas e conseqüentemente maior o risco de avançar para adenocarcinoma. Sabe-se que pólipos com dimensões de 1 cm ou superiores estão significativamente associados ao desenvolvimento e posterior identificação de CCR em 3 anos. A presença de adenoma viloso ou tubular-viloso tem vindo a ser associado ao aumento do risco de surgimento de CCR. Do mesmo modo, a displasia de alto grau está fortemente associada com o subsequente desenvolvimento de adenomas avançados e logo, de neoplasia. Pelo aqui exposto, torna-se crucial o correto seguimento dos casos apresentados. Assim, indivíduos do grupo de risco médio que apresentem pólipos hiperplásicos do cólon direito deveram prosseguir o rastreio aplicável a esse grupo. Contudo, se apresentarem um a dois adenomas tubulares até 1 cm de dimensão deverão realizar colonoscopia a cada 5-10 anos. Os indivíduos de alto risco, com 3 a 10 adenomas, ou com adenomas vilosos maiores do que 1cm, ou ainda com displasia de alto grau deverão realizar colonoscopias a cada 3 anos. Adicionalmente, se existirem mais de 10 adenomas,

independentemente do seu tamanho ou histologia, deverão realizar colonoscopia a cada 3 anos e ser seguidos em consulta de aconselhamento genético dada a possibilidade de se tratar de síndrome hereditária. Por fim, indivíduos com síndrome de pólipos hiperplásicos deverão ser seguidos por colonoscopia, contudo os intervalos mais adequados ainda não foram corretamente estabelecidos (35).

~

CONCLUSÃO

O CCR é considerado atualmente um problema de saúde a nível mundial, dadas as elevadas taxas de incidência e mortalidade associadas a esta neoplasia. A carcinogénese desta doença é bastante complexa uma vez que depreende uma série de eventos moleculares sucessivos que ocorrem na mucosa normal transformando-a ao longo dos anos em tecido neoplásico.

Diversos estudos têm vindo a associar um aumento de risco para o desenvolvimento de CCR com fatores ambientais relacionados com a dieta e estilo de vida. Sabe-se hoje, que uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico são bons aliados na prevenção desta neoplasia. Por outro lado, a obesidade, o consumo de tabaco e álcool, a existência de diabetes e a presença de doença inflamatória do intestino levam a um risco acrescido no desenvolvimento de CCR.

A quimioprevenção é outro aspeto a salientar na prevenção do desenvolvimento de pólipos e posteriormente de CCR. O objetivo deste tipo de prevenção farmacológica é bloquear a ação das substâncias carcinogéneas que atuam nas células e conduzem ao desenvolvimento de neoplasia. Muitos estudos têm vindo a ser feitos neste campo, dos quais se destaca o papel das drogas anti-inflamatórias não esteróides. Foi demonstrado que o uso regular destas drogas inibe a carcinogénese colorretal, no entanto estudos adicionais serão necessários de modo a aferir o custo-benefício desta quimioprevenção.

Dado que estão associadas reduzidas taxas de sucesso de cura na doença avançada desta neoplasia, a deteção precoce de estadios malignos, assim como a avaliação do prognóstico apresentam-se como pontos fulcrais. Deste modo, a diminuição das elevadas taxas de incidência e mortalidade passará pela correta implementação de programas de rastreios de CCR.

Existem diversos métodos de rastreio e a sua escolha é dependente de diversos fatores e aplicam-se por sua vez a diferentes grupos de risco da população alvo (grupos de risco médio, aumentado e de alto risco).

Segundo a *US Multi-Society Task Force* (USMSTF) todos os indivíduos de risco médio deverão realizar colonoscopia a cada 10 anos. Adicionalmente sugerem que deverão realizar também sigmoidoscopia flexível e EBDC ou

tomografia computadorizada a cada 5 anos, PSOF anualmente, e pesquisa de ADN nas fezes por períodos não determinados. Desde modo, o paciente que apresente resultado positivo a qualquer um destes exames deveria ser sujeito a nova colonoscopia. No entanto, em Portugal e a nível nacional, não existe até ao momento, um programa de rastreio populacional de CCR corretamente implementado, destacando-se apenas as regiões Centro e Alentejo onde os programas de rastreio estão parcialmente implementados. Contudo, e segundo o estipulado pelo Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Oncológicas (PNPCDO), devem ser incentivados todos os meios conducentes à identificação de lesões pré-malignas ou de neoplasias em fase inicial. O rastreio para o CCR deve contemplar: a PSOF a cada 1-2 anos e/ou a colonoscopia de 5 em 5 anos nos indivíduos assintomáticos. Prioritariamente, a realização do rastreio do CCR deverá utilizar a PSOF com convite a partir dos 50 anos de idade e até aos 74, estando subsequentemente indicada a colonoscopia em todos os casos com PSOF positiva.

Deste modo, e dada a complexidade da etiologia desta neoplasia será importante atuar quer ao nível da prevenção da doença, considerando os fatores ambientais associados ao aumento de risco e ainda a existência de quimioprotetores, quer ao nível da implementação de programas de rastreio eficazes que permitirão o diagnóstico precoce de lesões pré-malignas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Nascimento Costa, pelas suas pertinentes observações e sugestões, quero manifestar a minha sincera gratidão.

À minha família pelo seu apoio incondicional e palavras de carinho e incentivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay JS; Ervik, M; Dikshit, R; Eser, S; Mathers, C; Rebelo, M; Parkin, DM; Forman, D; Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [<http://globocan.iarc.fr>], accessed on 19/August/2015. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Kanthan R, Senger J-L, Kanthan SC. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. *Pathology research international*. 2012.
3. Gryfe R. Inherited colorectal cancer syndromes. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):198.
4. Ilyas M, Straub J, Tomlinson I, Bodmer W. Genetic pathways in colorectal and other cancers. *European Journal of Cancer*. 1999;35(14):1986-2002.
5. Berg M, Søreide K. Genetic and epigenetic traits as biomarkers in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*. 2011;12(12):9426-39.
6. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular basis of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2449-60.
7. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(28):3784.
8. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *The Journal of pathology*. 1986;150(3):195-203.
9. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *International journal of colorectal disease*. 2013;28(5):637-41.
10. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(4):925-43.
11. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer*. 2002;98(2):241-56.
12. Zhivotovskiy AS, Kutikhin AG, Azanov AZ, Yuzhalin AE, Magarill YA, Brusina EB. Colorectal cancer risk factors among the population of South-East Siberia: A case-control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(10):5183-8.

13. Hsing AW, McLaughlin JK, Chow W-H, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G, et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among US white men. *International Journal of Cancer*. 1998;77(4):549-53.
14. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International journal of cancer*. 2009;125(1):171-80.
15. Terry P, Ekblom A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *International journal of cancer*. 2001;91(4):585-7.
16. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(6):366-78.
17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
18. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
19. Direção Geral da Saúde. Portugal – Doenças oncológicas em números – 2014. Programa Nacional para as doenças oncológicas. Lisboa. Novembro de 2014.
20. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *science*. 2013;339(6127):1546-58.
21. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
22. Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Molecular basis of colorectal cancer: towards an individualized management. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(1):29-35.
23. Liu C, Crawford JM. O trato gastrointestinal. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Patologia, bases patológicas das doenças*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2005:900-13.
24. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes & Control*. 2000;11(7):579-88.

25. McCredie M, Williams S, Coates M. Cancer mortality in migrants from the British Isles and continental Europe to New South Wales, Australia, 1975–1995. *International journal of cancer*. 1999;83(2):179-85.
26. Kune GA, Kune S. The nutritional causes of colorectal cancer: an introduction to the Melbourne study. *Nutrition and cancer*. 1987;9(1):1-4.
27. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornée J, Charnay B, Berthezene P, Day N. Case-control study on colorectal cancer and diet in marseilles. *International journal of cancer*. 1986;38(2):183-91.
28. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(8):650-61.
29. Michels KB, Fuchs CS, Giovannucci E, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Fiber intake and incidence of colorectal cancer among 76,947 women and 47,279 men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(4):842-9.
30. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(16):1149-55.
31. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(6):542-7.
32. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1679-87.
33. Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal cancer among smokers: Results of a 26-year follow-up of us veterans and a review. *International Journal of Cancer*. 1994;59(6):728-38.
34. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(3):378.
35. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):191.
36. Labianca R, Beretta GD *et al*. Colon Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;74:106-133.
37. Backes FJ, Leon ME *et al*. Prospective evaluation of DNA mismatch repair protein expression in primary endometrial cancer. *Gynecol Oncol*; 2009;114:486-490.

38. Moreira L, Balaguer F, Lindor N *et al.* Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*; 2012;308:1555-1565.
39. Allen, Brian A *et al.* Hereditary Polyposis Syndromes and Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*; 2003;17:237-258.
40. Calvert, Paula M, Frucht, Harold. *Molecular Genetics of Colo-Rectal Cancer*; UpToDate Maio 2010.
41. Herráiz M, Muñoz-Navas M. Recognition and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Rev Esp Enferm Dig*; 2009;101(2):125-132.
42. Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Med J*;2009;127(1):46-51.
43. Ahnen DJ, Axell L. Clinical features and diagnosis of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *UpToDate* 2009.
44. Leslie A, Steele RJ. Management of colorectal cancer. *Postgrad Med J*; 2002;78(922):473-478.
45. Pineda, Marta, González, Sara, *et al.* Detection of genetic alterations in hereditary colorectal cancer screening, *Mutation Research /Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*;2010;19-31.
46. Jasperson KW, Tuohy TM *et al.* Hereditary and Familial Colon Cancer, *Gastroenterology*; 2010;138:2044-2058.
47. Bonis AL, Ahnen DJ *et al.* Screening and Management Strategies for Patients with familial colon cancer syndromes. *UpToDate* Setembro 2010.
48. Umar A, Boland CR, Terdiman JP *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*;2004;96:261-268.
49. Hampel H, Frankel WL, Martin E. Screening for the Lynchsyndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*;2005;352:1851-1860.
50. Pinol V, Castells A, Andreu M *et al.* Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*;2005;293:1986-1994.
51. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM *et al.* Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med*;2006;354:2751-2763.

52. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*;2010;138:2197 e1–2197 e7.
53. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*;2009;4:22.
54. Hobbs FD. ABC of colorectal cancer: the role of primary care. *BMJ*;2000;321(7268):1068-70.
55. Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17 th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division;2008. p. 570-80.
56. Queiroz MJ. Prevenção do cancro. *Rev Port Clin Geral*;2003;19:449-451.
57. Forjaz G. Conhecer o cancro: Cancro colo-retal: uma doença dos países industrializados. *Correio dos açores*;2009 (Maio).
58. Murphy ME. Cancro Colorretal. In: Shirley EO ed. *Enfermagem em oncologia*. 3^a ed. Loures: Lusociência;2000.
59. Mendes V. Prevenir o Cancro do Cólon e do Recto. *Jornal Português de Gastrenterologia*;2008;15(4):153-155.
60. World Cancer Research Fund. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. American Institute for Cancer Research;1997.
61. La Vecchia CAA, Tavani A. Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr*;2001;40:261-267.
62. National Cancer Institute. *Five a day for better health: National Cancer Institute and the Produce for Better Health Foundation*;2001.
63. Ravasco P, Grilo IM, Camilo ME. Cancro Colo-rectal e factores de risco numa população portuguesa: estudo de caso controlo. *Jornal Português de Gastrenterologia*;2002;9:311-320.
64. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(26):1960-8.
65. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan R, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. 2010.

66. Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2007;146(5):365-75.
67. He J, Efron JE. Screening for colorectal cancer. *Advances in surgery*. 2011;45:31-44.
68. Ministério da Saúde. Alto Comissariado da Saúde. Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas. Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010.
69. Antoljak N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9.
70. Melo M, Braga R. Rastreio do cancro do cólon e do recto. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2003;19(5):471-82.
71. Plano Oncológico Nacional 2001-2005. *Diário da República – I Série-B, nº190 – 17/8/2001:5241-7*.
72. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official Journal of the European Union* 16.12.2003; L 327:34-8.
73. Commission of the European Communities. Report from the commission to the council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Brussels, 22.12.2008; 882 final. 2008.
74. Segnan N., Patnick J., von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
75. Freitas D. Intestino, Cancro do Cólon e do Recto. In: Freitas D, ed. *Doenças do aparelho digestivo*. Coimbra: Astra Zeneca, Produtos farmacêuticos, Lda, 2002:435-60.
76. Cotter J, Lima S, Barroso S, et al. Rastreio endoscópico do Cancro Colorrectal: experiência de dois anos. *Jornal Português de Gastrenterologia*;2008;15(4):156-160.

77. Guerreiro H. Rastreio do Carcinoma do Cólon e do Recto. *Jornal Português de Gastrenterologia*;2003;10:198-199.
78. Cummings LC, Cooper GS, editors. Colorectal cancer screening: update for 2011. *Seminars in oncology*; 2011: Elsevier.
79. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology*†. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(3):130-60.
80. Lee J, Liles E, Bent S. Accuracy of Fecal Immunochemical test for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*;2014;160(3):170-18.
81. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Introduction;2012;*Endoscopy* 44 Suppl 3.
82. Rawl SM, Menon U, Burness A, Breslau ES. Interventions to promote colorectal cancer screening: an integrative review. *Nurs Outlook*;2012;60:172-81 e13.
83. Janz NK, Lakhani I *et al*. Determinants of colorectal cancer screening use, attempts, and non-use *Preventive Medicine*, Volume 44, Issue 5, Pages 452-458.
84. Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK *et al*. Cancer of the Colon. In: Vicent T. De Vita J, Hellman S, et al, eds. *Cancer, principles & practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005:573-4, 1061-123.
85. Pignone M, Rich M, Teutsch SM *et al*. Screening for Colorectal Cancer in adults at average risk: summary of the evidence for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*;2002;137:132-41.
86. Ellenhorn JDI, Cullinane CA, Coia LR *et al*. Colon, Rectal and Anal Cancers. *Cancer management: a multidisciplinary approach*, 343-75.
87. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*;2008;359:1207-1217.
88. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544-60.

89. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2008;149(9):659-69.
90. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas - Avaliação e Monitorização dos Rastreios Oncológicos Organizados de Base Populacional de Portugal Continental. . Relatório 2014. Ministério da Saúde.