



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# Cancro Colorretal: A Influência das Componentes Genética e Ambiental na Prevenção e Progressão da Doença

**Diogo Assis Quaresma**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professora Doutora Vera Ribeiro**

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# Cancro Colorretal: A Influência das Componentes Genética e Ambiental na Prevenção e Progressão da Doença

**Diogo Assis Quaresma**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professora Doutora Vera Ribeiro**

2025

# Cancro Colorretal: A Influência das Componentes Genética e Ambiental na Prevenção e Progressão da Doença

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Diogo Assis Quaresma]

---

**Copyright© 2025** [Diogo Quaresma]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*É o tempo da travessia  
E se não ousarmos fazê-la  
Teremos ficado sempre  
à margem de nós mesmos.*

**Fernando Pessoa**

## Agradecimentos

Este trabalho não é apenas o culminar de cinco anos de esforço, mas também o reflexo do apoio, da inspiração e da força que recebi de pessoas muito especiais ao longo desta caminhada.

Em primeiro lugar, à minha avó, que foi e continuará a ser a minha maior fonte de inspiração. O facto de ter enfrentado e superado um cancro colorretal, com todas as dificuldades físicas e emocionais que uma doença tão exigente acarreta, é para mim o exemplo de coragem, perseverança e resiliência. Sempre que pensei em desistir, lembrei-me da sua determinação e ganhei motivação para continuar. A ti, não devo apenas a inspiração para este trabalho, mas também a certeza de que nunca é tarde para acreditar e lutar.

Ao meu pai, dirijo palavras que dificilmente conseguirão traduzir a saudade que sinto por ele. Durante tantos anos, rezou por mim todas as noites antes de dormir, demonstrando de forma silenciosa, mas constante, o amor e o cuidado que sempre teve comigo. Hoje sei que continua a rezar, a proteger-me e a querer que eu siga em frente, conquistando cada etapa com dignidade e humildade. É reconfortante acreditar que onde quer que esteja, se orgulha de mim.

À minha mãe, deixo um agradecimento que vai além das palavras, pois cinco anos de curso representam muito mais do que aulas, exames e trabalhos. Representam noites mal dormidas, momentos de insegurança, fases de cansaço extremo e até de dúvida sobre a minha própria capacidade e vocação. E em todos esses momentos, foi ela quem esteve sempre presente, com o seu apoio incondicional, a sua paciência infinita e a sua força discreta. Obrigado, mãe, por acreditares em mim quando eu duvidava, por seres o alicerce que sustentou este percurso académico e a minha vida.

Não poderia deixar de reconhecer também todos aqueles que, de forma silenciosa, torcem por mim. Aqueles que, mesmo quando não verbalizam, guardam um pensamento positivo, um desejo genuíno de que eu seja feliz e bem-sucedido. São gestos invisíveis aos olhos, mas sentidos no coração. A vocês, que se importam verdadeiramente, o meu sincero obrigado.

Desejo ainda expressar o meu profundo agradecimento à Professora Vera pela orientação desta dissertação, pela sua disponibilidade e pela dedicação com que me acompanhou em todas as etapas deste trabalho. Agradeço igualmente a todos os professores da Universidade do Algarve que, ao longo do meu percurso académico, me transmitiram todos os conhecimentos, contribuindo de maneira determinante para a minha formação.

Por fim, quero expressar um agradecimento a mim mesmo. Agradecer por não ter desistido, mesmo quando o peso parecia insuportável. Por ter encontrado dentro de mim a força necessária para me levantar, por mais de uma vez, e continuar a caminhar. Este último ano foi marcado por desafios que colocaram à prova a minha resiliência, mas também foi o ano em que aprendi a acreditar em mim, a respeitar os meus limites e a valorizar cada pequena conquista. Agradeço a mim mesmo por ter escolhido lutar, por ter persistido, por ter acreditado que seria capaz de concluir esta etapa.

## Resumo

O cancro colorretal é uma das neoplasias mais prevalentes a nível global, resultante da interação entre a predisposição genética e fatores ambientais modificáveis. As três vias principais de carcinogénese são a instabilidade cromossómica, a instabilidade de microssatélites e o fenótipo metilador de ilhas CpG. Síndromes hereditárias como a Síndrome de Lynch, a polipose adenomatosa familiar e a polipose associada a MUTYH representam causas relevantes de suscetibilidade familiar e reforçam a importância da componente genética.

Entre os fatores ambientais e comportamentais, sobressaem hábitos que aumentam o risco, incluindo uma dieta ocidental rica em carnes vermelhas e processadas, o elevado consumo de álcool, o tabagismo, o excesso de peso e o sedentarismo. Em contraste, padrões alimentares como a dieta mediterrânica, a prática regular de atividade física e a manutenção de um peso corporal saudável estão associados à redução significativa do risco. A microbiota intestinal desempenha também um papel determinante, funcionando como mediador entre a dieta, a inflamação e a produção de metabolitos que podem ser protetores ou promover a carcinogénese.

A prevenção primária assenta na promoção de estilos de vida saudáveis e na redução da exposição a fatores de risco, enquanto a prevenção secundária se baseia em programas de rastreio, nomeadamente a prova de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia, fundamentais para a deteção precoce da doença. Existe ainda interesse na quimioprevenção com agentes como a aspirina, vitamina D e glucosamina e condroitina, embora os resultados clínicos sejam ainda heterogéneos.

Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas, é na compreensão e modificação dos fatores de risco que reside a principal oportunidade de reduzir a incidência da doença, sendo a farmacogenómica igualmente essencial para personalizar o tratamento e otimizar resultados.

**Palavras-chave:** Cancro colorretal; Biomarcador; Alimentação; Microbiota; Inflamação; Prevenção

## **Abstract**

Colorectal cancer is one of the most prevalent neoplasms worldwide, resulting from the interaction between genetic predisposition and modifiable environmental factors. The three main pathways of carcinogenesis are chromosomal instability, microsatellite instability and the CpG island methylator phenotype. Hereditary syndromes such as Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MUTYH-associated polyposis represent relevant causes of familial susceptibility and reinforce the importance of the genetic component.

Among environmental and behavioral factors, risk-enhancing habits stand out, including a Western diet rich in red and processed meats, high alcohol consumption, smoking, overweight, and sedentary lifestyle. In contrast, dietary patterns such as the mediterranean diet, regular physical activity, and the maintenance of a healthy body weight are associated with a significant reduction in risk. The intestinal microbiota also plays a decisive role, acting as a mediator between diet, inflammation, and the production of metabolites that can either be protective or promote carcinogenesis.

Primary prevention relies on the promotion of healthy lifestyles and the reduction of exposure to risk factors, while secondary prevention is based on screening programs, namely the fecal occult blood test and colonoscopy, which are fundamental for early disease detection. There is also interest in chemoprevention with agents such as aspirin, vitamin D, glucosamine, and chondroitin, although clinical results remain heterogeneous.

Despite advances in therapeutic strategies, the greatest opportunity to reduce the incidence of the disease lies in the understanding and modification of risk factors, with pharmacogenomics also being essential to personalize treatment and optimize outcomes.

**Keywords:** Colorectal cancer; Biomarker; Diet; Microbiota; Inflammation; Prevention

# Índice

Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vi
Abstract .....	vii
Índice .....	viii
Índice de figuras.....	xi
Índice de quadros.....	xii
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	xiii
Objetivo .....	xix
Materiais e métodos .....	xx
<b>1 Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Cancro Colorretal: Definição e Epidemiologia.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Cancro colorretal hereditário .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Cancro colorretal esporádico .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Manifestações clínicas .....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. Epidemiologia .....</b>	<b>6</b>
<b>1.5.1. A nível mundial.....</b>	<b>6</b>
<b>1.5.2. Na Europa .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5.3. Em Portugal .....</b>	<b>8</b>
<b>1.6. Relevância global e nacional do cancro colorretal .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Estadiamento do cancro colorretal.....</b>	<b>9</b>
<b>3 Determinação do perfil molecular de tumores.....</b>	<b>16</b>
<b>4 Prevenção e deteção precoce do cancro colorretal.....</b>	<b>22</b>
<b>5 Tratamento do cancro colorretal.....</b>	<b>23</b>

5.1	Cirurgia.....	23
5.1.1	Ressecções metastáticas.....	23
5.1.2	Qualidade da cirurgia .....	24
5.2	Quimioterapia.....	24
5.2.1	Quimioterapia adjuvante.....	24
5.2.2	Quimioterapia neoadjuvante.....	25
5.2.3	Quimioterapia paliativa e em doença metastática .....	25
5.2.4	Considerações clínicas na escolha do protocolo.....	26
5.3	Radioterapia .....	26
5.4	Cancro colorretal metastático .....	27
5.5	Farmacogenómica .....	32
5.6	Polimorfismos genéticos de relevância terapêutica .....	32
5.6.1	DPYD (Dihidropirimidina desidrogenase).....	32
5.6.2	UGT1A1 (Uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A1).....	33
5.6.3	TYMS (Timidilato sintetase) .....	34
6	Fatores genéticos de risco.....	35
6.1	Síndromes genéticas .....	35
6.2	CCR esporádico.....	35
6.3	Variantes menos expressivas .....	36
7	Fatores ambientais de risco .....	36
7.1	Alimentos associados ao aumento do risco.....	36
7.1.1	Carne vermelha e carne processada .....	36
7.1.2	Alimentos ultraprocessados.....	38
7.2	Influência dos padrões alimentares .....	39
7.2.1	Dieta ocidental.....	39
7.2.2	Dieta Mediterrânica .....	39
7.3	Alimentos associados a uma diminuição do risco.....	43
7.3.1	Consumo de fibra alimentares suplementação com butirato .....	43
7.3.2	Consumo de peixe .....	45
7.3.3	Consumo de frutas e vegetais .....	46
7.4	Microbiota.....	46
7.5	Influência de outros estilos de vida .....	50
7.5.1	Ingestão de álcool.....	50
7.5.2	Tabagismo .....	52
7.5.3	Excesso de peso/obesidade e o sedentarismo .....	53
7.6	Função metabólica e insulinoresistência.....	55

<b>7.7</b>	<b>Papel dos estrogénios e androgénios</b> .....	<b>57</b>
<b>7.8</b>	<b>Inflamação crónica de baixo grau</b> .....	<b>58</b>
<b>7.9</b>	<b>Doenças inflamatórias intestinais</b> .....	<b>59</b>
<b>7.10</b>	<b>Aspirina e outros inibidores da ciclo-oxigenase (COX)</b> .....	<b>60</b>
<b>7.11</b>	<b>Vitamina D</b> .....	<b>63</b>
<b>7.12</b>	<b>Suplementação com glucosamina e sulfato de condroitina</b> .....	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Conclusão</b> .....	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>68</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1.1.</b> Anatomia do intestino, estômago, fígado e esófago.....	1
<b>Figura 1.2.</b> Taxas de incidência de CCR no mundo, em 2022.....	7
<b>Figura 2.1.</b> Sistema de classificação TNM.....	10
<b>Figura 2.2.</b> Grupos de prognóstico: Estádios I a IV, subclassificações.....	10
<b>Figura 2.3.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio 0.....	11
<b>Figura 2.4.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio I.....	12
<b>Figura 2.5.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio II.....	12
<b>Figura 2.6.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio IIIA.....	13
<b>Figura 2.7.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio IIIB.....	13
<b>Figura 2.8.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio IIIC.....	14
<b>Figura 2.9.</b> Ilustração representativa de um CCR em estadio IV.....	14
<b>Figura 3.1.</b> Vias de carcinogénese colorretal.....	17
<b>Figura 3.2.</b> Construção do microambiente tumoral.....	18
<b>Figura 3.3.</b> Alterações metabólicas induzidas pela mutação KRAS.....	19
<b>Figura 5.1.</b> Fatores que afetam a metástase do CCR.....	28
<b>Figura 5.2.</b> Terapia direcionada para CCR metastático.....	31
<b>Figura 7.1.</b> Via de metabolização das aminas heterocíclicas.....	37
<b>Figura 7.2.</b> O papel da microbiota intestinal na progressão do CCR.....	47
<b>Figura 7.3.</b> Efeitos dos metabolitos da microbiota intestinal no CCR.....	48
<b>Figura 7.4.</b> Papéis protetores dos metabolitos da microbiota intestinal contra o CCR.....	49
<b>Figura 7.5.</b> Papel do etanol e seu metabolismo na carcinogénese colorretal.....	51
<b>Figura 7.6.</b> Mecanismos que ligam atividade física, excesso de gordura corporal e comportamento sedentário ao risco de desenvolvimento de cancro.....	54
<b>Figura 7.7.</b> Ilustração esquemática do sistema insulina/IGF-1 envolvido no desenvolvimento e progressão do CCR.....	56
<b>Figura 7.8.</b> Vias de sinalização genómica e não genómica de estrogénio (E2) no CCR.....	58
<b>Figura 7.9.</b> Alvos oncogénicos e mecanismos de ação anti-tumorais da aspirina.....	61
<b>Figura 7.10.</b> Reprogramação metabólica de células tumorais.....	62
<b>Figura 7.11.</b> Efeitos anticancerígenos mediados pelas vias de sinalização da vitamina D....	64
<b>Figura 7.12.</b> Mecanismo anti-inflamatório da glucosamina e do sulfato de condroitina.....	65

## **Índice de quadros**

<b>Quadro 3.1.</b> Biomarcadores recomendados para análise num caso de CCR.....	21
<b>Quadro 5.1.</b> Quimioterapias sistémicas usadas para tratamento do CCR metastático.....	30
<b>Quadro 5.2.</b> Variantes comuns do alelo UGT1A1 e o seu impacto na sua função.....	33
<b>Quadro 5.3.</b> Recomendações clínicas para doentes tratados com irinotecano com a base nos resultados da genotipagem de UGT1A1 .....	34
<b>Quadro 7.1.</b> O impacto de diferentes padrões alimentares no CCR.....	42
<b>Quadro 7.2.</b> Classificação das fibras em solúveis e insolúveis em água.....	43

## Lista de abreviaturas e acrónimos

**5-FU** – 5-Fluorouracilo

**Acetil-CoA** – Acetil Coenzima A

**ADH** - Álcool desidrogenase

**AIMR** - *Receptor Absent In Melanoma 2*

**AJCC** - *American Joint Committee on Cancer*

**ALDH** - Aldeído desidrogenase

**AMP** - Monofosfato de adenosina (do inglês *adenosine monophosphate*)

**AMPK** - Proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina

**APC** - *Adenomatous Polyposis Coli*

**ATP** – Trifosfato de Adenosina (do inglês *adenosine triphosphate*)

**AXIN** – *Axis Inhibition Protein*

**BAD** - *BCL2-Associated Death promote*

**BAX** - *BCL2-Associated X protein*

**BCL-2** - *B-cell lymphoma 2*

**BCL-XL** - *B-cell lymphoma-extra large*

**BRAF** – *V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B*

**CAF** - *Cancer Associated Fibroblast*

**CAPEOX** – Protocolo terapêutico que inclui capecitabina e oxaliplatina

**CCL** – *CC motif chemokine ligand*

**CCR** – Cancro colorretal

**CEA** - Antígeno carcinoembrionário

**CENPE** - *Centromere Protein E*

**CFTR** - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

**CIMP** – Fenótipo metilador de ilhas CpG

**CIN** – Instabilidade cromossômica

**c-Jun** - *Cellular Jun oncogene/protein*

**CMS** – *Consensus Molecular Subtypes*

**COX** – Cicloxigenase

**CREB** – *Cyclic AMP-response element-binding protein*

**CRNDE** - *Colorectal Neoplasia Differentially Expressed*

**CRP** – Proteína C-reativa (do inglês *C-reactive protein*)

**CTLA** - *Cytotoxic T-lymphocyte antigen*

**CTNNB1** - *Catenin Beta 1*  
**CU** - Colite Ulcerosa  
**CXCL** – *CXC motif Chemokine Ligand*  
**CXCL-3** - *CXC motif Chemokine Ligand 3*  
**CXCR2** - *CXC motif Chemokine Receptor 2*  
**CYP** – Citocromo P450 (do inglês *Cytochrome P450*)  
**DASH** - *Dietary Approaches to Stop Hypertension*  
**DC** - Doença de Crohn  
**DCA** – Ácido deoxicólico  
**DCV** – Doença cardiovascular  
**DHA** - Ácido docosahexaenoico  
**DII** - Doenças inflamatórias intestinais  
**DKK4** - *Dickkopf-related protein 4*  
**dMMR** – deficiente no sistema de reparação de erros de emparelhamento do DNA (do inglês *Mismatch repair deficient*)  
**DNA** – Ácido desoxirribonucleico  
**DNMT** – DNA metiltransferase  
**DPYD** - Dihidropirimidina desidrogenase  
**DT** – Depósitos tumorais  
**E. coli** - *Escherichia coli*  
**EGFR** – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico  
**EMA** – Agência Europeia do Medicamento  
**EMP1** - Proteína 1 da membrana epitelial  
**EMT** – Transição epitelial-mesenquimal  
**ENE** - Extensão extranodal tumoral  
**EPA** - Ácido eicosapentaenoico  
**EPHX1** – Epóxido hidrolase 1  
**Er** - Recetor de estrogénios  
**ETBF** - *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica  
**EUA** – Estados Unidos da América  
**FAP** - *Fibroblast Activation Protein*;  
**FGFR** - Recetor do fator de crescimento de fibroblastos  
**FIT** – Teste imunoquímico fecal (do inglês *Fecal Immunochemical Test*)  
**FOLFIRI** – Protocolo terapêutico que inclui 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecano

**FOLFOX** – Protocolo terapêutico que inclui 5-fluorouracilo, leucovorina e oxaliplatina

**FOLFOXIRI** – Protocolo terapêutico que inclui 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e irinotecano

**FOXM1** - *Forkhead Box M1*

**G6PD** - Glucose-6-fosfato desidrogenase

**GH-R** - Recetor de hormona do crescimento

**GLS1** - Glutaminase 1

**GLUT** – Transportador de glucose (do inglês *Glucose Transporter*)

**GPBR** - Recetor de estrogénio acoplado à proteína G (do inglês *G protein-coupled estrogen receptor*)

**GPR** – Recetor acoplado à proteína G (do inglês *G protein-coupled receptor*)

**GRP78** - Proteína 78 regulada por glicose

**GSTM1** – Glutathione S-transferase Mu 1

**GSTT1** – Glutathione S-transferase Theta 1

**HCA** – Amina Heterocíclica

**HDAC** - Histona desacetilase

**HER-2** – Recetor 2 do fator do crescimento epidérmico humano (do inglês *Human Epidermal Growth Factor Receptor*)

**HIF-1** – Fator indutível em hipòxia (do inglês *Hypoxia-Inducible Factor 1*).

**HK II** - Hexocinase II

**HNPCC** – Cancro colorretal hereditário não polipóide (do inglês *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)

**HR** – Razão de risco (do inglês *Hazard ratio*)

**HRC** - Célula de alta recidiva

**IARC** - *International Agency for Research on Cancer*

**IC** – Intervalo de confiança

**IDH** - Índice de Desenvolvimento Humano

**IGF** – Fator de crescimento semelhante a insulina (do inglês *insulin-like growth factor*)

**IGFBP** – Proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina

**IL** – Interleucina

**IL-R** - Recetor de interleucina

**IMC** - Índice de massa corporal

**IRF-2** - *Interferon Regulatory Factor 2*

**JAK/STAT** - *Janus Kinases/Signal Transducers and Activators of Transcription*

**KCNQ1** - Canal de potássio dependente de voltagem Q1 (do inglês *potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1*)

**KG** – Cetogluturato

**KIF23** - *Kinesin Family Member 23*

**KLK10** - Peptidase relacionada a calicreína

**KRAS** - *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*

**LCA** – Ácido litocólico

**LDHA** - Lactato desidrogenase A

**LNR** - *Lymph node ratio*

**MAP** - Polipose Associada ao MUTYH

**MAPK** – Cinase de proteínas ativada por mitogénios (do inglês *Mitogen-Activated Protein Kinase*).

**MCAM** - *Melanoma Cell Adhesion Molecule*

**mCCR** – Cancro colorretal metastático

**MDSCs** - *Myeloid-Derived Suppressor Cells*

**MEC** – Matriz Extracelular

**MEG3** - *Maternally Expressed Gene 3*

**MET** - Equivalente metabólico da tarefa

**MICs** - Células iniciadoras da metástase

**MLH1** – *MutL Homolog 1*

**MMP** - Metaloproteinase da matriz

**MMR** – Reparação de erros de emparelhamento (do inglês *Mismatch repair*).

**MRC1** - *Mannose Receptor C-Type 1*

**mRNA** – Ácido ribonucleico mensageiro

**MSH** – *MutS Homolog*

**MSI** – Instabilidade de microssatélites

**MSS** – Estabilidade de microssatélites

**mTOR** – Alvo da rapamicina em mamíferos

**MUTYH** - *MutY Homolog*

**MYC** - *Myelocytomatosis viral oncogene*

**NaB** – *Sodium butyrate*

**NAD** – Dinucleotídeo de adenina e nicotinamida, na forma oxidada

**NADP** - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

**NAT** - N-acetiltransferase

**NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*  
**NER** - Reparação por excisão de nucleótidos  
**NF- $\kappa$ B** - *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*  
**NK** - *Natural Killer*  
**NLR** - Recetor *NOD-like (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing proteins)*  
**NO** - Óxido nítrico  
**NRAS** – *Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*  
**NRF2** - *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*  
**OR** – *Odds ratio*  
**PAF** - Polipose Adenomatosa Familiar  
**PAH** - Hidrocarboneto aromático policíclico  
**PD** - Proteína de morte celular programada  
**PDGFR** - Recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas  
**PD-L** – Ligando de proteínas associadas à morte programada  
**PGE2** - Prostaglandina E2  
**PI3K/AKT** - *Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein Kinase B*  
**PIK3CA** - *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*  
**PKA** - *Protein Kinase A*  
**PKC** - *Protein Kinase C*  
**PKCD** - *Protein Kinase C delta*  
**PKM2** – Piruvato cinase isoforma M2 (do inglês *Pyruvate Kinase M2 isoform*)  
**PMS2** - *Postmeiotic Segregation Increased 2*  
**POLD1** - *DNA Polymerase Delta 1*  
**POL-E** – *DNA Polimerase Epsilon*  
**PPIN** - *Protein-Protein Interaction Network*  
**PPP** – Via das Pentoses de Fosfato  
**PSOF** - Pesquisa de sangue oculto nas fezes  
**RAS/RAF/MEK/ERK** – *Rat Sarcoma/Rapidly Accelerated Fibrosarcoma/MAPK/ERK Kinase/Extracellular signal-Regulated Kinase*  
**RLR** - Recetor *RIG-I-like (Retinoic acid-Inducible Gene I)*  
**RNF43** – *Ring Finger Protein 43*  
**RNS** - Espécies reativas de azoto  
**ROS** - Espécies reativas de oxigénio  
**RR** – Risco Relativo

**SAA** - Amiloide A sérico

**SCFA** - Ácido gordo de cadeia curta

**SCNA-H** - *Somatic Copy Number Alterations – high*

**SCNA-L** – *Somatic Copy Number Alterations – low*

**SHBG** - Globulina de ligação de hormonas sexuais.

**SMAD** – Proteínas da família SMAD (*Small body size Mothers Against Decapentaplegic*)

**SMD** - Diferença Média Padronizada

**SNPs** - Polimorfismos de nucleótido único

**SP-1** – Protease de serinas 1 (do inglês *Serine Protease 1*)

**SPP1** - *Secreted Phosphoprotein 1*

**T regs** - Célula T reguladora

**TAMs** - Macrófago associado a tumor (do inglês *Tumor Associated Macrophages*)

**TCA** - Ciclo dos ácidos tricarboxílicos

**TCF4** - *Transcription Factor 4*

**TCF7L2** - *Transcription Factor 7 Like 2*

**TGF- $\beta$**  – Fator transformador do crescimento  $\beta$

**TIE2** - Cinase de células endoteliais 2 da túnica interna

**TLR** - Recetor *toll-like*

**TMAO** – Óxido de trimetilamina

**TME** – Microambiente Tumoral

**TMN** - Tumor, Node, Metastasis

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral alfa

**TNT** – Terapia neoadjuvante total (do inglês *Total neoadjuvant therapy*)

**TP53** - *Tumor Protein 53*

**TXA2** - Tromboxano A2

**TYMS** - Timidilato sintetase

**UDCA** - Ácido ursodesoxicólico

**UGT** - Uridina difosfato glucuronosiltransferase

**VDR** - Recetor da vitamina D

**VEGF** – Fator de crescimento endotelial vascular

**WAT** - Tecido adiposo branco

**Wnt** – *Wingless and Int-1*

## **Objetivo**

O principal objetivo deste trabalho é analisar de forma integrada a influência das componentes genética e ambiental na prevenção e progressão do cancro colorretal. Pretende-se compreender os mecanismos moleculares subjacentes à carcinogénese, bem como identificar síndromes hereditárias associadas ao aumento de risco e os biomarcadores atualmente utilizados no direcionamento clínico e terapêutico.

Paralelamente, procura-se avaliar o impacto de fatores ambientais e comportamentais modificáveis, como os padrões alimentares, o consumo de álcool, o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo e as alterações da microbiota intestinal, na suscetibilidade e evolução da doença.

Adicionalmente, este trabalho visa discutir a relevância dos programas de rastreio e das estratégias de prevenção primária e secundária, assim como refletir sobre o papel emergente da farmacogenómica e da medicina personalizada na melhoria do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos doentes com cancro colorretal.

## **Materiais e métodos**

Este trabalho baseou-se numa revisão da literatura científica relativa ao cancro colorretal, com foco nos determinantes genéticos, moleculares, ambientais e nas estratégias de prevenção e rastreio. A pesquisa bibliográfica foi realizada em cerca de 6 meses, de março a agosto de 2025, e teve como bases de dados eletrónicas o *PubMed*, *Science Direct* e *Google Scholar*, complementada com documentos de organizações de referência, nomeadamente a *World Health Organization* (WHO), a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), Sistema Nacional de Saúde 24 (SNS24), entre outras.

Foram utilizadas combinações de palavras-chave como *colorectal cancer*, *genetic predisposition*, *microsatellite instability*, *CpG island methylator*, *BRAF*, *RAS*, *surgery*, *chemotherapy*, *radiotherapy*, *diet*, *physical activity*, *obesity*, *microbiota*, *estrogen*, *insulin*, *inflammation*, *aspirin*, *vitamin D*, *glucosamin*, *prevention* e *pharmacogenomics*. Incluíram-se artigos originais, revisões e meta-análises publicadas em inglês, espanhol e português entre 2020 e 2025, na sua grande maioria.

A informação selecionada foi organizada de forma temática e sintetizada criticamente, de modo a evidenciar a interação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia e progressão do cancro colorretal, bem como as implicações na prevenção, rastreio e tratamento personalizado.

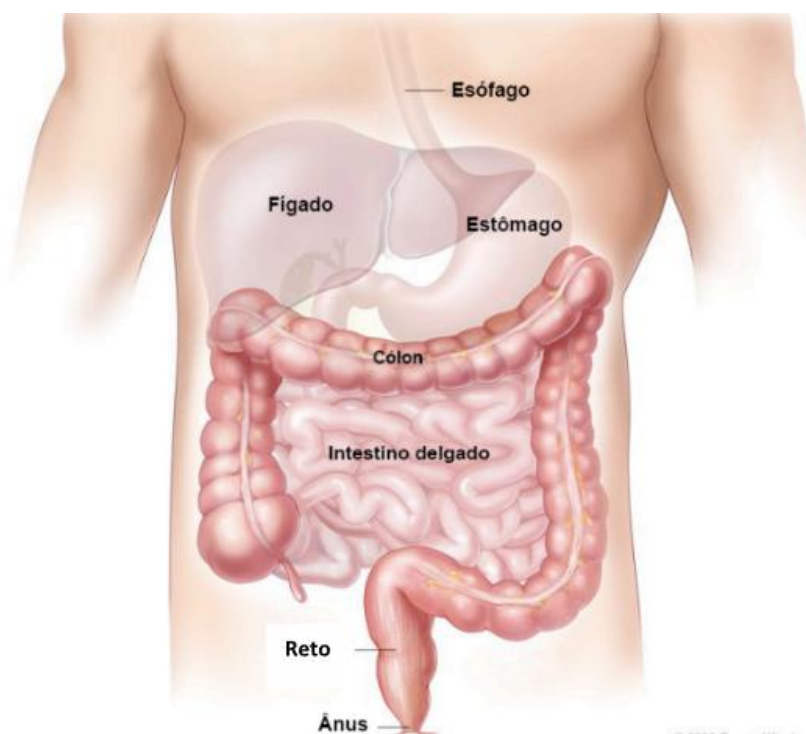


# 1 Introdução

## 1.1 Cancro Colorretal: Definição e Epidemiologia

O cancro colorretal (CCR) é uma proliferação anormal celular que se desenvolve no intestino grosso, que corresponde à porção mais terminal do sistema digestivo, cujo esquema está representado na Figura 1. Este conceito engloba tanto o cancro ao nível do cólon e o cancro ao nível do reto (1).

O cancro do cólon desenvolve-se no cólon, a parte mais comprida do intestino grosso. O cancro retal é o que se desenvolve no reto, a parte final mais reta do intestino grosso, que termina no ânus. O ânus é a abertura do reto para o exterior, pela qual são evacuadas as fezes. O cancro pode também desenvolver-se no ânus, mas o cancro anal é uma doença diferente e não está incluída no conceito de cancro colorretal (1).



**Figura 1.1.** Anatomia do intestino, estômago, fígado e esófago. Adaptado de (1).

O CCR é o tipo de cancro mais comum na Europa e o terceiro cancro mais comum no mundo. Em 2022, foram diagnosticados mais de 10 mil novos casos de cancro colorretal em Portugal. Nestas últimas estatísticas portuguesas, também se nota a ocorrência de 4809 mortes, pelo que também é um dos tipos de cancro mais letais na atualidade (2). É um cancro que afeta

mais frequentemente os homens do que as mulheres e normalmente é mais frequente em regiões industrializadas e urbanas. Atinge maioritariamente pessoas a partir dos 50 anos de idade (3).

O CCR origina-se como consequência de uma transformação progressiva de lesões benignas, como os pólipos adenomatosos, em carcinomas invasivos. Esta transformação envolve múltiplos eventos genéticos e epigenéticos, influenciados tanto por predisposições hereditárias como por fatores ambientais modificáveis (4).

Histologicamente, cerca de 90% dos CCRs correspondem a adenocarcinomas, ou seja, progridem a partir de um adenoma. A perda de estabilidade genética e epigenética do epitélio colorretal promove a ocorrência de mutações somáticas e/ou germinativas favoráveis, que irão provocar a conversão da célula normal, em adenoma e posteriormente em carcinoma. Estas mutações são responsáveis tanto pela ativação de oncogenes como pela desativação de genes supressores de tumores e genes de reparação de DNA, o que vai conduzir a uma progressão celular descontrolada e inibição da apoptose das células cancerígenas (5).

Os pólipos colorretais são lesões da mucosa que são considerados os precursores da maioria dos casos de cancro colorretal. Os dois subtipos principais são os pólipos adenomatosos/adenomas e os pólipos serrados (6). Os adenomas são os mais prevalentes pois representam 90% dos CCR, mas nem todos se tornam malignos: quanto maior o tamanho do adenoma, maior o grau de displasia e a histologia do tipo viloso ou tubuloviloso do adenoma, influenciando assim a probabilidade de progressão do adenoma para carcinoma (7).

Atualmente, a carcinogénese colorretal esporádica é compreendida através de três vias moleculares principais: instabilidade cromossómica (CIN), instabilidade dos microssatélites (MSI) e o fenótipo metilador de ilhas CpG (CIMP). Estas vias representam mecanismos distintos de instabilidade genética e epigenética que contribuem para a transformação maligna do epitélio colorretal. O desenvolvimento do CCR esporádico resulta de uma interação complexa entre fatores ambientais, hábitos de vida e alterações genéticas somáticas adquiridas ao longo da vida (8).

A via da instabilidade cromossómica (CIN) caracteriza-se por alterações no número e estrutura dos cromossomas, resultando em aneuploidia e perda de heterozigosidade. Esta via, que corresponde a 70% dos CCRs, está frequentemente associada aos pólipos adenomatosos e é responsável por uma significativa proporção dos casos de cancro colorretal esporádico. Alterações em genes como no *Adenomatous Polyposis Coli (APC)*, *Tumor Protein 53 (TP53)*, *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS)* e *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)* são comuns nesta via (7,9).

A instabilidade dos microssatélites (MSI) resulta de defeitos no sistema de reparação de erros de replicação (*mismatch repair - MMR*) do DNA, levando a mutações em regiões repetitivas do genoma. Esta via, que corresponde a 15% dos CCRs, pode estar envolvida tanto no desenvolvimento de pólipos adenomatosos quanto serrados. Tumores com MSI apresentam características clínicas e moleculares distintas, incluindo melhor prognóstico e resposta favorável à imunoterapia (10,11).

O fenótipo metilador de ilhas CpG (CIMP) é caracterizado por uma hipermetilação extensiva de regiões promotoras de genes supressores de tumor, levando à sua inativação. Esta via está fortemente associada aos pólipos serrados, especialmente os pólipos sésseis serrados, e frequentemente coexiste com mutações no gene *V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B* (BRAF). O CIMP, associado a aproximadamente 15% dos CCRs, contribui para a carcinogénese através de mecanismos epigenéticos distintos das vias CIN e MSI (11).

Em suma, cada uma destas vias carcinogénicas desempenha um papel específico na progressão do cancro colorretal, estando associadas a diferentes tipos de lesões precursoras e características moleculares. A compreensão destas vias é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento mais eficazes (7).

## 1.2. Cancro colorretal hereditário

As síndromes de predisposição hereditária representam aproximadamente 5 a 10% dos casos de CCR, caracterizando-se por mutações germinativas com elevada penetrância (12).

A mais frequente é a Síndrome de Lynch (HNPCC – *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) que resulta de mutações nos genes de reparação de erros de emparelhamento do DNA, nomeadamente no *MutL Homolog 1* (MLH1), *MutS Homolog 2* (MSH2), *MutS Homolog 6* (MSH6), *Postmeiotic Segregation Increased 2* (PMS2), levando à instabilidade dos microssatélites (MSI). Os portadores apresentam risco aumentado de CCR e outros tumores, incluindo endométrio, estômago e ovário. O diagnóstico baseia-se na identificação de níveis elevados de MSI (MSI-H) ou deficiência em MMR (dMMR), confirmados por testes moleculares (12).

Outra síndrome genética comum é a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), causada por mutações no gene *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), que resulta na formação de centenas de pólipos colorretais desde a adolescência. Sem uma intervenção (colectomia profilática), o risco de progressão para CCR é praticamente inevitável antes dos 40 anos (12).

A Polipose Associada ao *MUTYH* (MAP) é uma forma recessiva de predisposição ao CCR, causada por mutações bialélicas no gene *MutY Homolog* (MUTYH), implicado na reparação do DNA. Os doentes desenvolvem múltiplos adenomas com risco de transformação maligna semelhante à PAF (12).

### **1.3. Cancro colorretal esporádico**

Os casos esporádicos de CCR representam cerca de 90 a 95% do total e resultam de mutações somáticas adquiridas ao longo da vida, em vez de alterações germinativas herdadas. Estes tumores desenvolvem-se geralmente através de três principais vias moleculares de carcinogénese. A via da instabilidade cromossómica (CIN), responsável por aproximadamente 85% dos CCR esporádicos, caracteriza-se por aneuploidia e alterações estruturais nos cromossomas, frequentemente envolvendo mutações em genes como o *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), *Tumor Protein 53* (TP53) e *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* (KRAS). A via da instabilidade dos microssatélites (MSI), observada em cerca de 15% dos casos, resulta sobretudo da mutação por metilação do promotor do gene *MLH1*, conduzindo a deficiência no sistema de reparação de erros de emparelhamento (dMMR) e consequente instabilidade genómica. Por fim, a via serrilhada, associada ao fenótipo metilador das ilhas CpG (CIMP), é caracterizada por mutações no gene *BRAF*, em especial a mutação V600E, e pela hipermetilação de promotores de genes supressores tumorais, contribuindo para o desenvolvimento de tumores MSI-H ou com estabilidade de microssatélites (MSS). Assim, ao contrário das síndromes hereditárias, o CCR esporádico surge da interação entre fatores ambientais e moleculares adquiridos, refletindo a complexidade das alterações genéticas e epigenéticas acumuladas ao longo do tempo (7,8,10,11).

### **1.4. Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas do cancro colorretal (CCR) são altamente variáveis e dependem de múltiplos fatores, entre os quais se destacam a localização anatómica do tumor, o estágio da doença, a velocidade de crescimento e a presença ou ausência de complicações locais ou sistémicas. Em fases iniciais, o CCR tende a ser assintomático ou a apresentar sinais pouco específicos, o que dificulta o diagnóstico precoce e contribui para o seu elevado impacto em termos de mortalidade (13).

De forma geral, os sintomas podem ser classificados como locais, sistêmicos e/ou relacionados com complicações. Entre os sintomas locais mais frequentes, destacam-se: (13–15)

- Alterações do trânsito intestinal, como obstipação ou diarreia persistente, frequentemente alternadas;
- Hematoquézia (sangue vermelho vivo nas fezes) ou melena, dependendo da localização do tumor;
- Tenesmo retal e sensação de evacuação incompleta, em casos de lesão retal ou distal;
- Dor abdominal de carácter vago ou cólicas persistentes, mais comum em tumores do cólon esquerdo.

Quando o tumor se localiza no cólon direito, é mais frequente a presença de anemia ferropénica devido a hemorragias ocultas crónicas, acompanhada por fadiga, palidez e, em casos avançados, perda ponderal involuntária. Já os tumores do cólon esquerdo tendem a causar sintomas obstrutivos mais precoces, devido ao menor calibre do lúmen intestinal (13) (16).

Nos estádios avançados, podem surgir sinais de complicações locais ou metastáticas, como obstrução intestinal parcial ou total, perfuração intestinal, com quadro de peritonite aguda, formação de fístulas (17). As metástases mais comuns são as hepáticas ou pulmonares que têm sintomas específicos, como dor no hipocôndrio direito, icterícia, tosse e dispneia (14).

Adicionalmente, existe uma preocupação crescente com o aumento da incidência de CCR em adultos jovens com menos de 50 anos. Esta geração de doentes sofreu grandes mudanças no estilo de vida, como uso de antibióticos, baixa atividade física e obesidade, que afetaram o microbioma intestinal e podem ser um fator importante no desenvolvimento da doença. Frequentemente apresentam-se com doença mais avançada e sintomas mais agressivos, muitas vezes atribuídos erroneamente a patologias benignas, o que contribui para atrasos significativos no diagnóstico (18).

A inespecificidade dos sintomas reforça a necessidade do rastreio oportuno e de uma abordagem clínica atenta, especialmente em populações de risco, de forma a permitir um diagnóstico precoce e melhorar o prognóstico.

## 1.5. Epidemiologia

O cancro colorretal (CCR) representa atualmente um dos principais problemas de saúde pública a nível global, não apenas pela sua elevada incidência, mas também pelo impacto significativo em termos de mortalidade e morbilidade associada. As estimativas mais recentes confirmam a posição de destaque desta neoplasia entre os tipos de cancro mais comuns, com variações relevantes entre diferentes regiões geográficas, refletindo desigualdades nos estilos de vida, acesso ao rastreio e aos cuidados de saúde (19).

A idade constitui um dos fatores de risco não modificáveis mais determinantes para o CCR, a grande maioria dos casos ocorre em pessoas idosas devido ao acúmulo ao longo do tempo de danos no genoma, exposições ambientais aos fatores de risco modificáveis e não modificáveis e falhas progressivas nos mecanismos de reparação do DNA. Contudo, nas últimas décadas tem-se observado uma mudança epidemiológica, enquanto a incidência de CCR em idades superiores a 50 anos estabilizou ou diminuiu em muitos países, a frequência de CCR em adultos jovens (< 50 anos) tem aumentado de forma sustentada, inclusive nos Estados Unidos da América (EUA), a taxa de incidência duplicou desde 1990 (20,21).

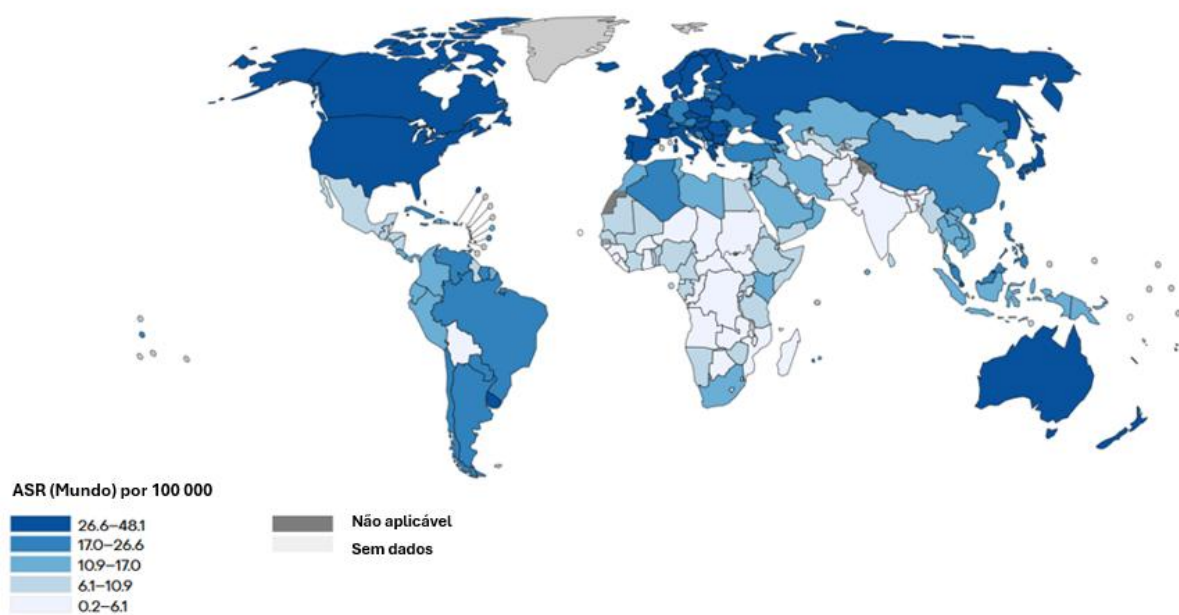
O sexo constitui um fator relevante na epidemiologia e progressão do CCR. Globalmente, a incidência e mortalidade por CCR são mais elevadas nos homens em comparação com as mulheres, diferença atribuída a fatores biológicos, hormonais e comportamentais (1).

Constatou-se que os estrogénios exercem um papel protetor através da modulação do recetor de estrogénio  $\beta$  (ER $\beta$ ), com efeitos antiproliferativos, anti-inflamatórios e de reparação do DNA no epitélio colónico, o que explica a menor incidência em mulheres pré-menopáusicas, sendo que, após a menopausa, a proteção hormonal diminui e a diferença entre os sexos tende a atenuar-se. Há evidência de que tumores colorretais em homens apresentam maior frequência de mutações em *KRAS* e *TP53*. Para além disso, fatores comportamentais como maior consumo de álcool, tabaco e carne vermelha entre os homens contribuem adicionalmente para o aumento do risco (22).

### 1.5.1. A nível mundial

De acordo com os dados do GLOBOCAN 2022, o CCR é o terceiro cancro mais frequentemente diagnosticado no mundo, com aproximadamente 1,93 milhões de novos casos registados em 2022, representando 9,6% de todos os casos de cancro diagnosticados nesse ano. Em termos de mortalidade, o CCR foi responsável nesse ano por 904.000 mortes, sendo a segunda principal causa de morte por cancro globalmente (23).

Como pode observar-se na Figura 1.2, as taxas de incidência mais elevadas, são observadas em países desenvolvidos, nomeadamente na Europa Ocidental, América do Norte e Oceânia, refletindo o impacto de fatores como dieta desequilibrada, sedentarismo e obesidade (23). Em contrapartida, países com menor desenvolvimento socioeconómico apresentam taxas crescentes de incidência e mortalidade, associadas à transição para estilos de vida ocidentais e à ausência de programas eficazes de rastreio. Assim, espera-se que o número de mortes em todos os países por cancro colorretal aumente 60-70% até 2035 devido ao crescimento e envelhecimento populacional (24).



**Figura 1.2.** Taxas de incidência padronizada por idade (*Age Standardized Rate*, ASR) por 100.000 de cancro colorretal no mundo, em 2022. Adaptado de (23).

### 1.5.2. Na Europa

Na Europa, o CCR é o segundo cancro mais diagnosticado (atrás apenas do cancro da mama) e uma das principais causas de morte por cancro. Em 2022, foram registados cerca de 538.000 novos casos e mais de 248.000 mortes associadas à doença. A incidência tende a ser mais elevada nos países do Norte e Oeste da Europa, como a Dinamarca, Noruega e Hungria, embora Portugal apresente valores superiores à média europeia (23).

### **1.5.3. Em Portugal**

Em Portugal, o CCR continua a ser um dos cancros mais prevalentes e letais. Segundo dados do *Global Cancer 2022* e divulgados pela Liga Portuguesa Contra o Cancro, em 2022 foram diagnosticados 10.575 novos casos de CCR, o que o coloca como o segundo cancro mais frequente em ambos os sexos, a seguir ao cancro da mama nas mulheres e da próstata nos homens (25).

O CCR é também a segunda principal causa de morte por cancro em Portugal, sendo responsável por cerca de 4.809 óbitos anuais, com uma taxa de mortalidade ajustada por idade superior à média europeia (25).

Apesar da existência de um programa nacional de rastreio, a sua implementação tem sido assimétrica, com diferenças entre regiões devido às desigualdades no acesso aos cuidados de saúde. No entanto, foi demonstrado que o rastreio do cancro colorretal, baseado no teste imunoquímico fecal seguido de colonoscopia, seria custo-efetivo para indivíduos entre os 50 e 74 anos (26).

## **1.6. Relevância global e nacional do cancro colorretal**

O CCR é uma patologia altamente frequente em todo o mundo, mas que é evitável por meio de mudanças nos fatores de risco modificáveis, juntamente com a deteção e remoção de lesões pré-cancerosas no tempo correto. Com o aumento das taxas de incidência e mortalidade em países em desenvolvimento e o aumento dos casos em adultos mais jovens, há uma necessidade de compreender a fisiopatologia e desenvolvimento da mesma. Prevê-se que o número de casos de CCR no mundo aumente para 3,2 milhões e 1,6 milhões de mortes até 2040, com a maioria dos casos prevista para ocorrer em países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) alto ou muito alto (27).

Esta doença representa um problema de Saúde Pública de elevada magnitude, tanto a nível global como nacional. A sua relevância deve-se não só à elevada incidência e mortalidade associadas, mas também ao impacto socioeconómico, à carga para os sistemas de saúde e à tendência crescente entre adultos jovens, que desafia paradigmas clínicos previamente estabelecidos. Estima-se que os custos diretos *per capita* (que incluem os tratamentos de quimioterapia, radioterapia, consultas de acompanhamento, hospitalizações e medicamentos prescritos) de um caso de CCR de início jovem seja US\$ 23.368 a US\$ 89.945 e de um caso de CCR a meia-idade seja US\$ 19.929 a US\$ 67.195 (28).

## 2 Estadiamento do cancro colorretal

Para a definição do prognóstico e orientação terapêutica no cancro colorretal, o estadiamento clínico constitui uma etapa essencial. Este é realizado através do sistema de classificação TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), estabelecido pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e apresentado na Figura 2.1. Este sistema avalia três parâmetros fundamentais: a extensão do tumor primário (T), o envolvimento de gânglios linfáticos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M) (29).

O componente T refere-se ao grau de invasão do tumor nos tecidos da parede intestinal e estruturas adjacentes. O N descreve a extensão do envolvimento linfático regional, sendo quantificado pelo número de gânglios afetados. Já o M indica a presença, ou ausência, de metástases em órgãos distantes, como o fígado ou pulmões. A combinação destes três critérios permite classificar o tumor em estádios, que vão de I a IV, cada um com implicações prognósticas e terapêuticas distintas, apresentados na Figura 2.2 (29).

A oitava edição do sistema TNM, em vigor desde 2017, introduziu fatores adicionais de valor prognóstico que complementam o estadiamento clássico. Entre estes incluem-se o grau histológico do tumor, a avaliação das margens cirúrgicas, a presença de invasão linfovascular e perineural, e a análise de biomarcadores moleculares, como a instabilidade dos microssatélites (MSI) e mutações nos genes *KRAS*, *Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (NRAS)* e *BRAF*. Estes parâmetros são cada vez mais relevantes na era da medicina personalizada, uma vez que influenciam não só o prognóstico como também a resposta a determinadas terapias (30).

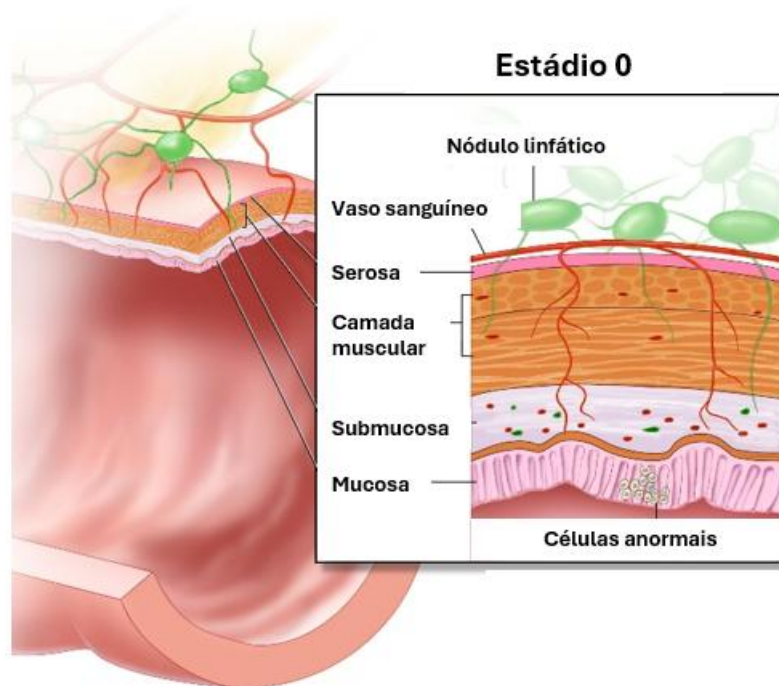
**T – Tumor Primário****TX** – O tumor primário não pode ser avaliado**T0** – Sem evidência de tumor primário**Tis** – Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão através da muscular da mucosa)**T1** – Tumor invade a submucosa (através da muscular da mucosa mas não dentro da muscular própria)**T2** – Tumor invade a muscular própria**T3** – Tumor invade através da muscular própria nos tecidos pericólicas**T4** – Tumor invade o peritônio visceral ou invade ou adere a órgão ou estrutura adjacente**T4a** – Tumor invade através do peritônio visceral (incluindo perfuração evidente do intestino pelo tumor e invasão contínua do tumor através de áreas de inflamação até à superfície do peritônio visceral)**T4b** – Tumor invade diretamente ou adere a órgãos ou estruturas adjacentes**N – Gânglios Linfáticos Regionais****NX** – Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados**N0** – Sem metástases em gânglios linfáticos regionais**N1** – Um a três gânglios linfáticos regionais são positivos (tumor em gânglios  $\geq 0,2$  mm), ou qualquer número de depósitos tumorais está presente e todos os gânglios linfáticos identificáveis são negativos**N1a** – Um gânglio linfático regional é positivo**N1b** – Dois ou três gânglios linfáticos regionais são positivos**N1c** – Sem gânglios linfáticos regionais positivos, mas há depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou tecidos não peritonealizados pericólicos ou perirretais/mesorretais**N2** – Quatro ou mais gânglios linfáticos regionais são positivos**N2a** – Quatro a seis gânglios linfáticos regionais são positivos**N2b** – Sete ou mais gânglios linfáticos regionais são positivos**M – Metástases Distantes****M0** – Sem metástases à distância identificadas por imagem, etc.; sem evidência de tumor em locais ou órgãos distantes. (Esta categoria não é atribuída pelo patologista)**M1** – Metástase em um ou mais locais ou órgãos distantes ou peritônio identificadas**M1a** – Metástase em um único local ou órgão identificadas sem metástase peritoneal**M1b** – Metástase em dois ou mais locais ou órgãos identificadas sem metástase peritoneal**M1c** – Metástase na superfície peritoneal identificadas isoladamente ou com outras metástases em órgãos ou locais**Figura 2.1.** Sistema de classificação TNM, estabelecido pelo *American Joint Committee on Cancer*.

Adaptado de (29).

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–N2	M0
<b>IVA</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1a
<b>IVB</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1b
<b>IVC</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1c

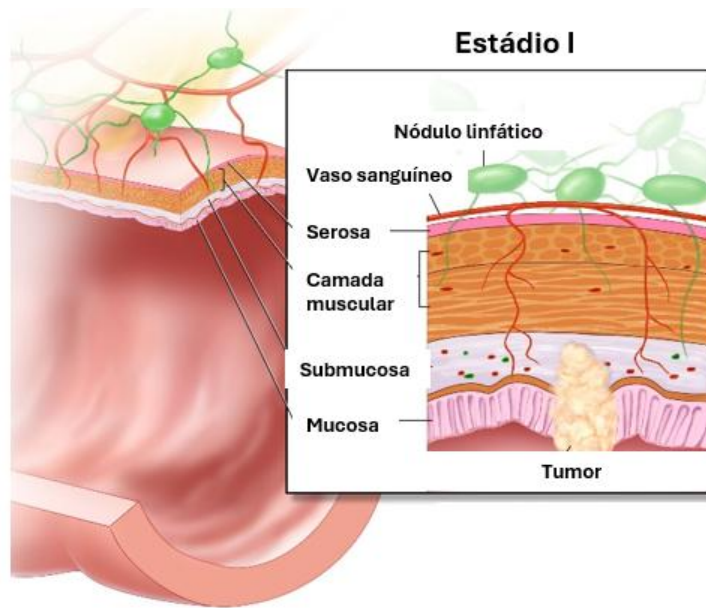
**Figura 2.2.** Grupos de prognóstico: Estádios I a IV, subclassificações e respectivas características TMN. Adaptado de (29).

No estágio 0 (carcinoma in situ), representado na Figura 2.3, as células neoplásicas encontram-se limitadas à mucosa, sem invadir a submucosa. Nesta fase, a abordagem terapêutica baseia-se exclusivamente na remoção cirúrgica do tumor, não sendo geralmente necessário qualquer tratamento adjuvante (31).



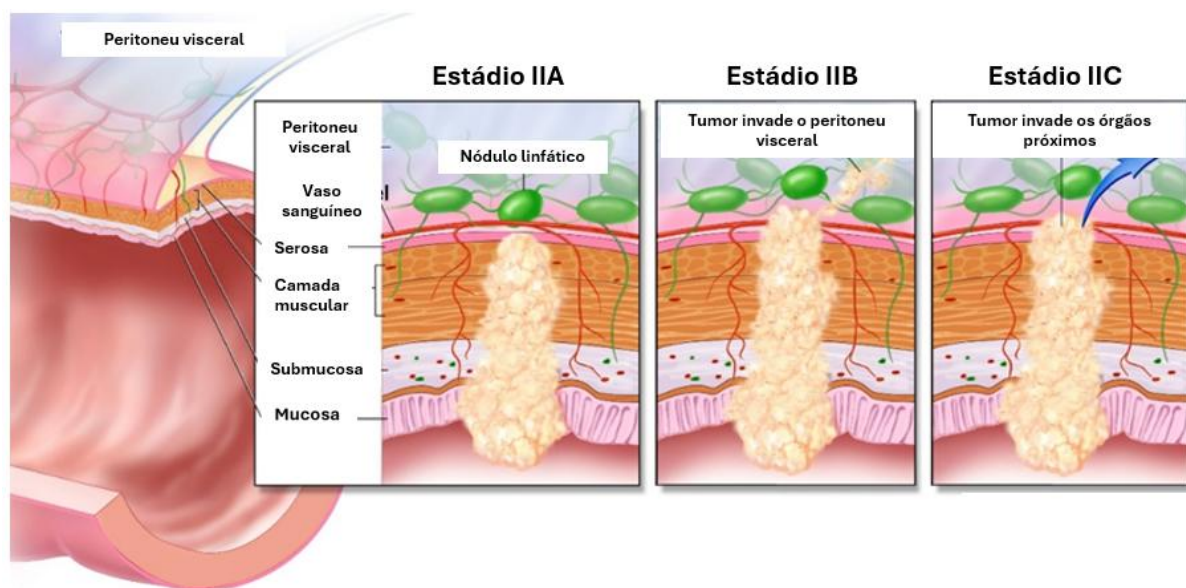
**Figura 2.3.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio 0. Adaptado de (31).

Já no estágio I, representado na Figura 2.4, o tumor atinge a submucosa ou a *muscularis propria*. Dado este grau ligeiramente mais profundo de invasão, realiza-se uma colectomia segmentar com margens adequadas e dissecação de gânglios regionais, garantindo a completa remoção da lesão neoplásica primária (31).



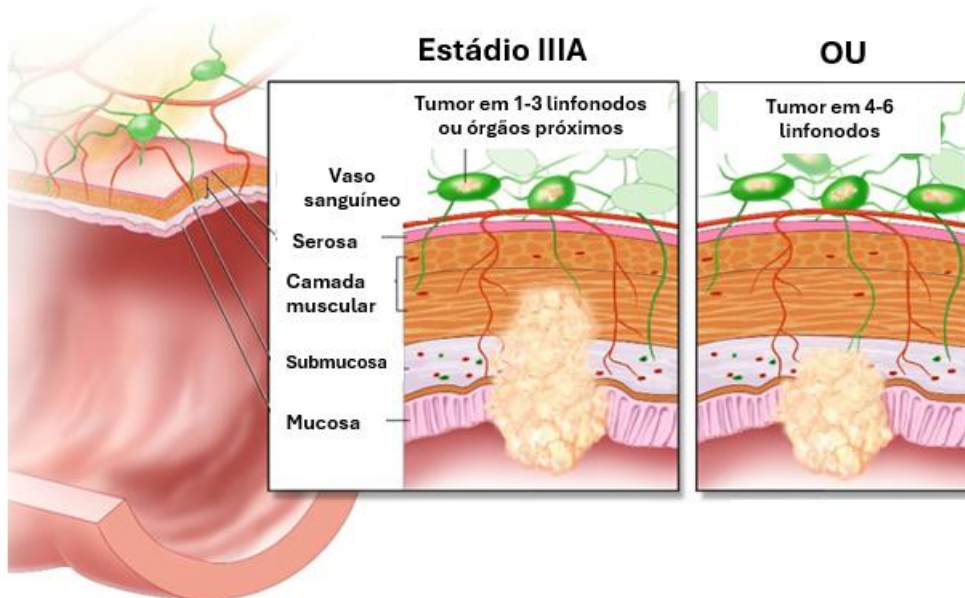
**Figura 2.4.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio I. Adaptado de (31).

O estágio II, representado na Figura 2.5, abrange tumores que se estendem através da *muscularis propria* até aos tecidos pericólicas, invadem a serosa (peritônio visceral) ou penetram diretamente em órgãos vizinhos. O tratamento principal continua a ser cirúrgico e pode incluir a ressecção de estruturas adjacentes afetadas. Considera-se ainda a utilização de quimioterapia adjuvante, e ocasionalmente radioterapia, quando existem sinais de risco elevado de recorrência (31).

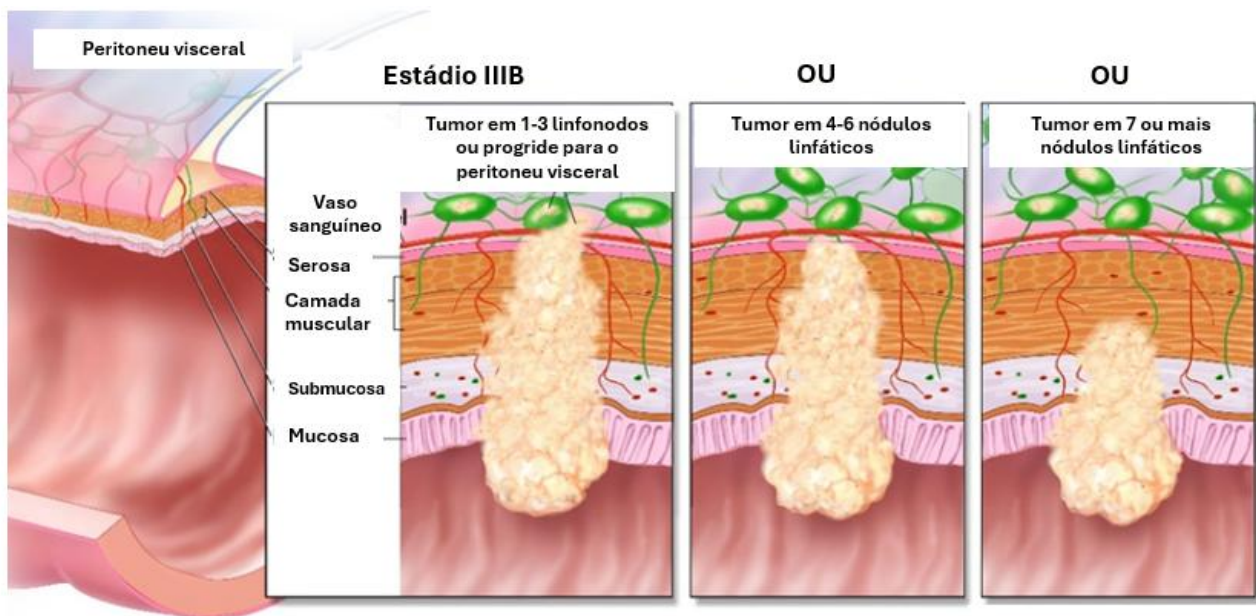


**Figura 2.5.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio IIA, IIB e IIC. Adaptado de (31).

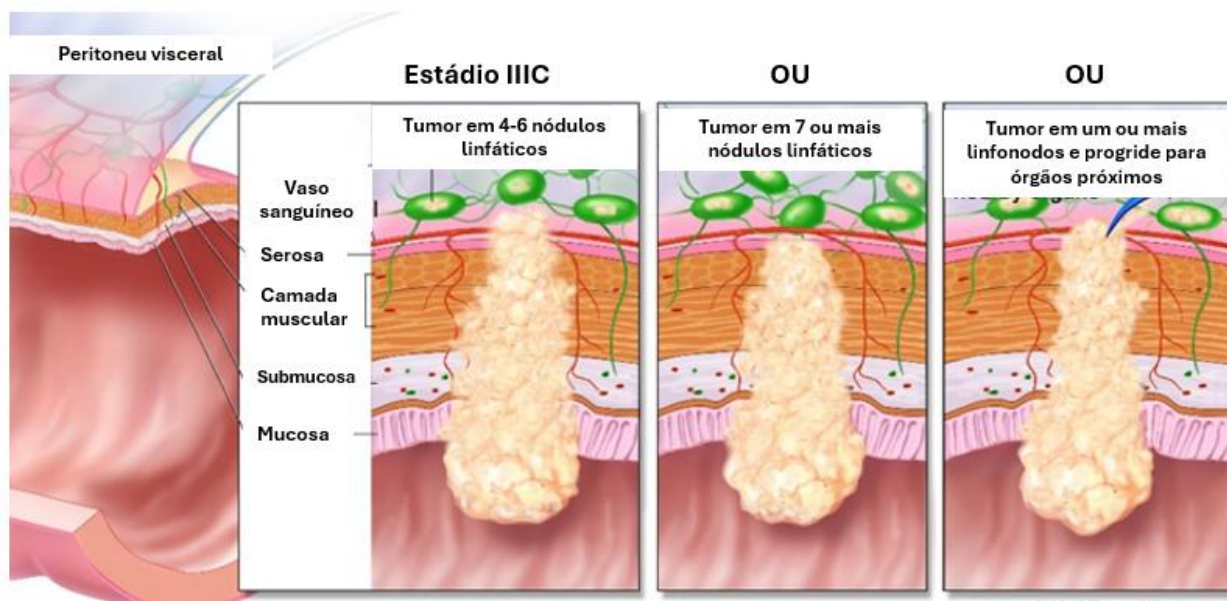
No estágio III, representado nas Figuras 2.6, 2.7 e 2.8, há envolvimento dos gânglios linfáticos regionais. A estratégia terapêutica mantém-se semelhante à do estágio II, associando cirurgia e quimioterapia adjuvante, essencial para erradicar as células tumorais e melhorar os resultados a longo prazo (31).



**Figura 2.6.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio IIIA. Adaptado de (31).

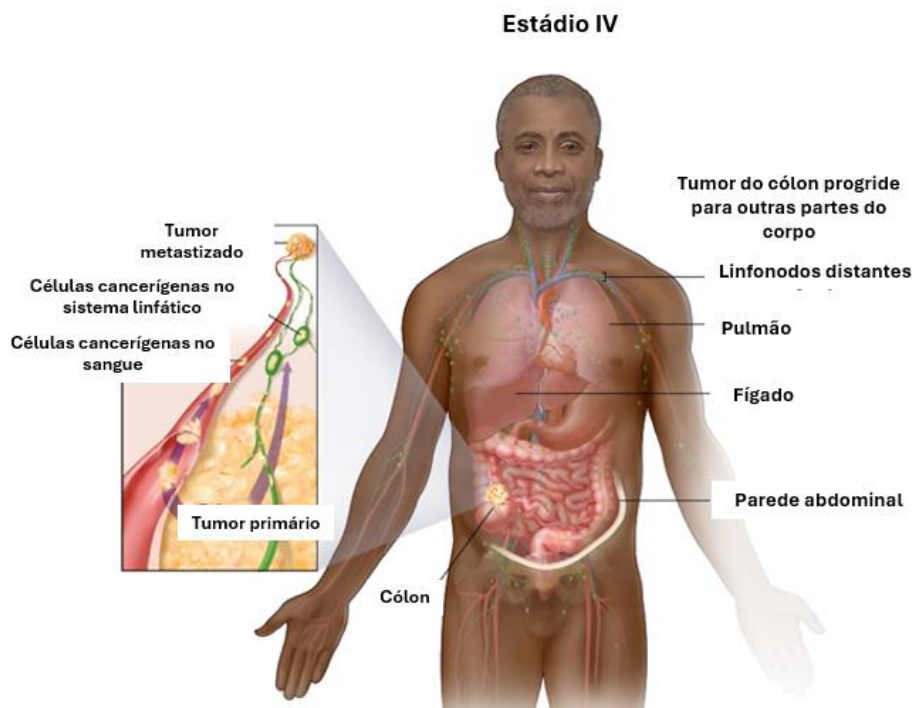


**Figura 2.7.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio IIIB. Adaptado de (31).



**Figura 2.8.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio III C. Adaptado de (31).

No estágio IV, representado na Figura 2.9, a doença apresenta metástases em órgãos distantes ou disseminação peritoneal. A abordagem combinada envolve cirurgia para o tumor primário e metastático, quando possível, acompanhada de terapias sistêmicas, nomeadamente quimioterapia que inclui terapias dirigidas, visando o controlo global da doença e a melhoria da sobrevida (32).



**Figura 2.9.** Ilustração representativa de um carcinoma colorretal em estágio IV. Adaptado de (31).

Infelizmente, mais de metade dos doentes com cancro colorretal são diagnosticados em estádios avançados, o que conduz frequentemente a metástases em órgãos distantes e a uma elevada taxa de mortalidade. Considera-se que, no geral, a taxa de sobrevivência a 5 anos de um cancro colorretal é 65%. Esta é a proporção de pessoas que viverão por pelo menos cinco anos após o diagnóstico. As estimativas de sobrevivência são baseadas em todas as pessoas com um determinado tipo e estágio de cancro, independentemente de sua idade e saúde geral (33).

Por exemplo, no estágio IV, a taxa de sobrevivência aos cinco anos de doença é de apenas cerca de 13%, refletindo uma mortalidade de aproximadamente 87% neste grupo. No estágio III, a sobrevivência aos cinco anos situa-se em torno de 73%, sugerindo uma mortalidade entre 27%, enquanto no estágio I, a taxa de sobrevivência é de aproximadamente 91%, correspondendo a uma mortalidade entre 9% (33,34).

Além da classificação TNM tradicionalmente utilizada para o estadiamento do cancro colorretal, existem outros fatores histopatológicos que demonstram impacto no prognóstico e podem influenciar decisões terapêuticas. Entre estes, destaca-se a taxa de gânglios linfáticos positivos (*lymph node ratio*, LNR), definida como a proporção entre o número de gânglios linfáticos metastizados e o total de gânglios examinados. A LNR tem vindo a ser proposta como um marcador prognóstico relevante em múltiplos tipos de cancro, incluindo o colorretal, sugerindo maior precisão prognóstica do que a simples contagem absoluta de gânglios positivos (35). O LNR é um marcador robusto em doentes com adenocarcinoma colorretal em estágio III. Neste grupo de doentes, o LNR oferece melhor estratificação prognóstica em comparação com o estágio N e é menos suscetível à variação introduzida pelo número de linfonodos amostrados (36). As diretrizes recomendam a recolha de 12 linfonodos para uma linfadenectomia adequada para prever desfechos oncológicos a longo prazo, mas diferentes pontos de corte permanecem não avaliados, pelo que são necessários mais estudos (37).

Outro fator relevante são os depósitos tumorais (DT), definidos como aglomerados de células neoplásicas localizados no tecido adiposo pericólico ou periretal. Embora já estejam contemplados na classificação TNM, estudos recentes indicam que a sua presença não deve ser desvalorizada, mesmo na coexistência de gânglios linfáticos metastizados, dado o seu impacto negativo no prognóstico (38,39). Os DTs foram identificados como um preditor independente de um pior desfecho em pacientes com CCR, conferindo taxas de sobrevivência distintamente diferente, mas requer uma investigação mais aprofundada como uma variável única de estadiamento (38).

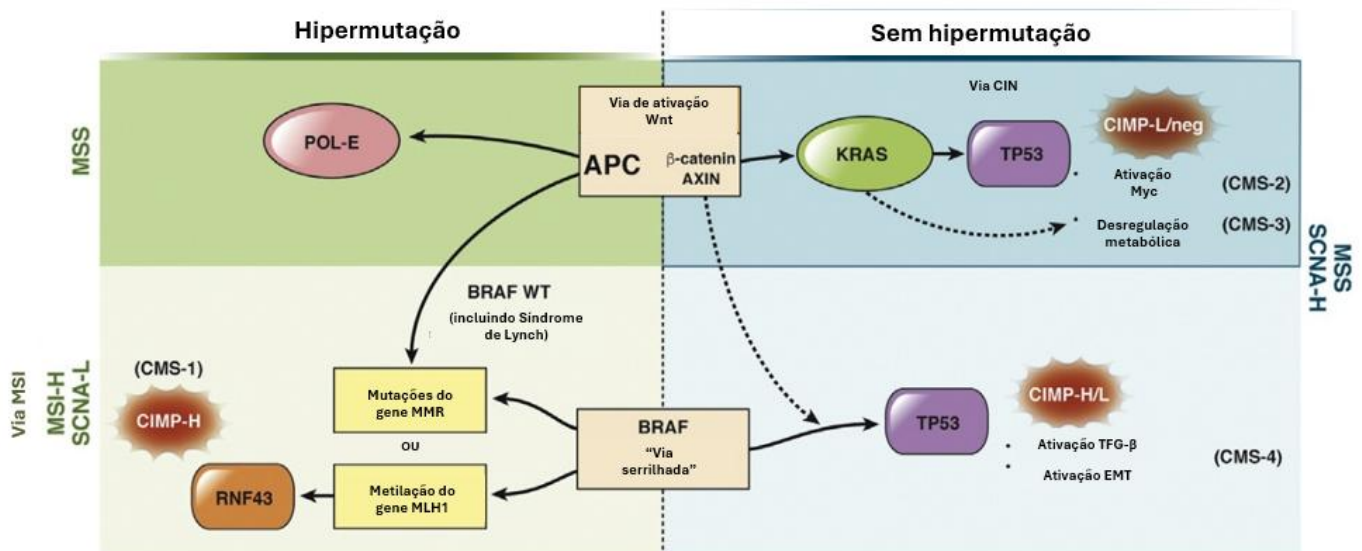
A extensão extranodal tumoral (ENE), caracterizada pela infiltração de células tumorais para além da cápsula dos gânglios linfáticos, tem igualmente sido associada a casos de cancro

colorretal mais agressivos (40). Evidências sugerem que a ENE está correlacionada com estádios mais avançados, maior risco de recidiva e pior sobrevivência global. A extensão extranodal tumoral está associada ao desfecho mais desfavorável em doentes com CCR estágio III, com uma taxa de sobrevivência de 66,4% em 5 anos em comparação com 80.1% para doentes sem crescimento extranodal (41). Uma compreensão mais abrangente do valor prognóstico de LNM, ENE e DT no CCR é necessária para melhorar a precisão da classificação TNM, (42) sendo que se um DT se origina do LNM, provavelmente o depósito tumoral representa o próximo estágio de interrupção após a extensão extranodal (41).

### **3 Determinação do perfil molecular de tumores**

O CCR é uma doença heterogénea a nível molecular, caracterizada por múltiplos perfis genéticos e epigenéticos que influenciam significativamente o comportamento tumoral. Embora o sistema de estadiamento TNM continue a ser amplamente utilizado para a definição prognóstica e orientação terapêutica, existe uma variabilidade considerável entre doentes do mesmo estágio, atribuída à diversidade molecular subjacente ao CCR. Nesse contexto, a investigação do perfil molecular do tumor tem uma importância central, fornecendo dados relevantes para a compreensão da patogénese, prognóstico e seleção de uma terapêutica personalizada (43).

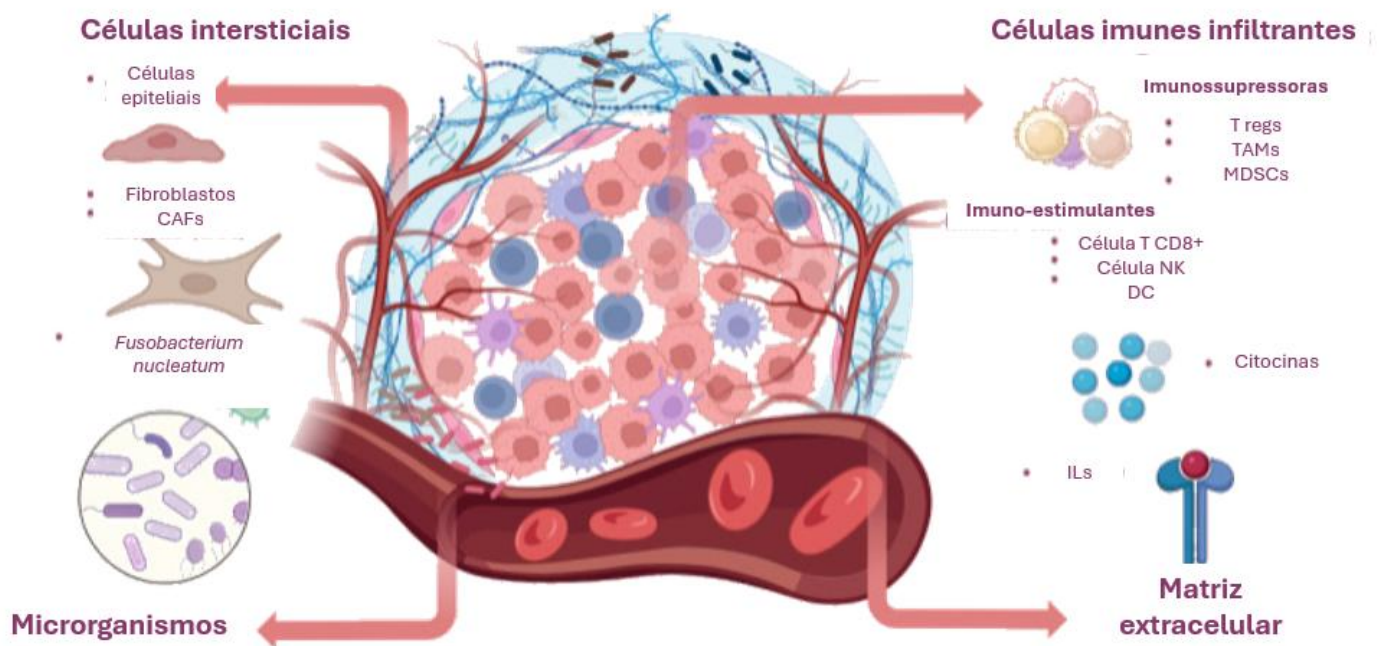
Os biomarcadores moleculares surgem como ferramentas fundamentais para a deteção, monitorização e avaliação da resposta terapêutica, permitindo uma abordagem mais precisa e individualizada. Entre os mecanismos moleculares implicados, como ilustrado na Figura 3.1, destaca-se a via da instabilidade cromossómica, presente na maioria dos casos. Contudo, cerca de 15% dos CCRs seguem a via da instabilidade dos microssatélites (MSI), causada por mutações nos genes do sistema de reparação de erros do DNA (MMR), como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* (7).



**Figura 3.1.** Vias de carcinogênese colorretal. A ativação da via *Wingless and Int-1* (Wnt) (principalmente por meio da mutação *APC*) ou uma mutação no *BRAF* pode iniciar a carcinogênese colorretal. As mutações no gene *BRAF* promovem a formação de tumor pela via da neoplasia serrilhada, levando à instabilidade de microssatélites (MSI) com hipermutação (MSI-H) ou microssatélites estáveis (MSS) sem hipermutação (indicados na figura). As classificações de tumores colorretais incluem instabilidade cromossômica (CIN), MSI e a via serrilhada. Abreviaturas: EMT - transição epitelial-mesenquimal; POL-E – *DNA Polymerase Epsilon*; AXIN – *Axis Inhibition Protein*; RNF43 – *Ring Finger Protein 43*; SCNA-L – *Somatic Copy Number Alterations – low*; SCNA-H – *Somatic Copy Number Alterations – high*; CMS – *Consensus Molecular Subtypes*. Adaptado de (7).

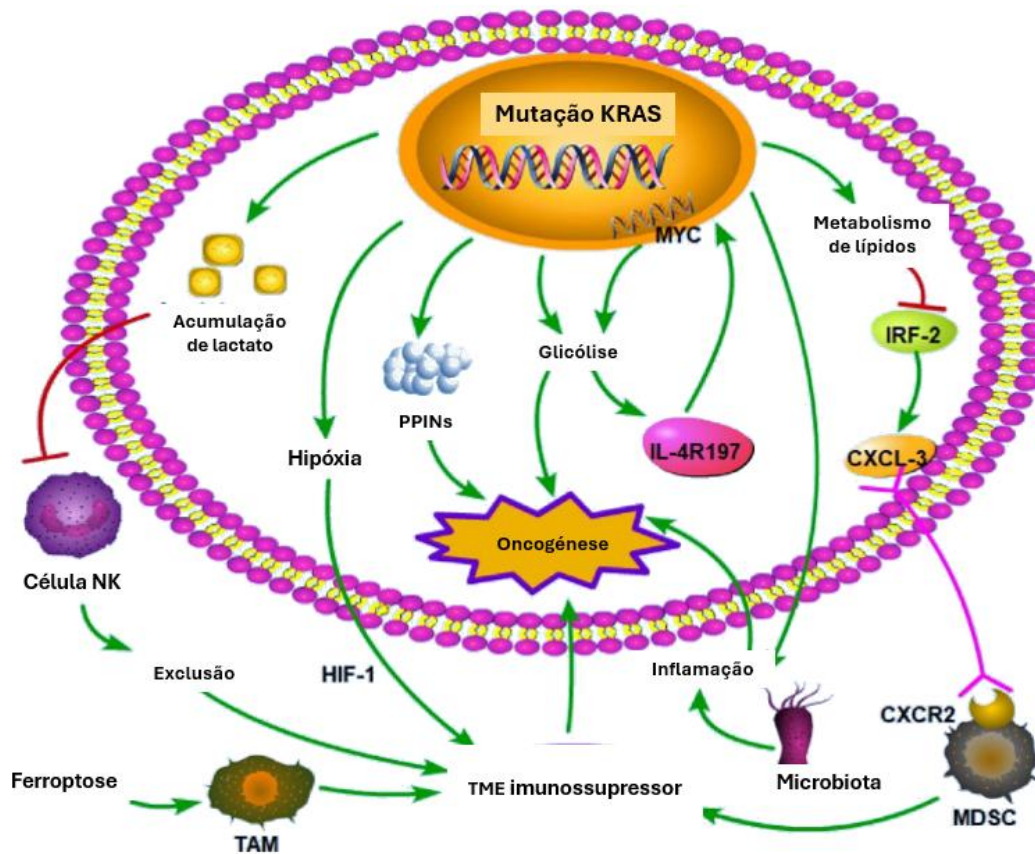
A deficiência no sistema MMR pode ser de origem hereditária, como observado na síndrome de Lynch, ou esporádica, frequentemente associada à hipermetilação promotora do gene *MLH1*. Nos casos esporádicos, observa-se frequentemente a presença da mutação V600E no gene *BRAF*. A mutação do gene *B-raf proto-oncogene* (*BRAF*) representa 8% -12% de todas as mutações no mCCR. A mutação *BRAF V600E*, que é considerada a alteração mais comum do *BRAF*, corresponde a uma cinase constitutiva com alta capacidade de ativação da via RAS/RAF/MEK. Esta mutação é mais prevalente em mulheres, idosos, casos de cancro de cólon direito e em populações caucasianas. A presença da mutação *BRAF V600E* associa-se a um pior prognóstico e está relacionada com resistência a terapias dirigidas anti-recetor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR), havendo uma melhor resposta a terapias combinadas específicas (44–46). Nos casos em que uma mutação *BRAF V600E* é detetada, está aprovado o uso de inibidor da ação do BRAF, tal como o encorafenib (45,47).

Já na via de instabilidade cromossômica (CIN), as mutações no oncogene *KRAS* são frequentemente observadas, ativando constitutivamente a via MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) e *Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein Kinase B* (PI3K/AKT). Essa ativação contínua promove a proliferação e disseminação do tumor, visto que influenciam o microambiente tumoral, a formação de células-tronco cancerígenas, a macropinocitose e a competição celular. O microambiente tumoral (TME), ilustrado na Figura 3.2, consiste principalmente em células intersticiais (como os *Cancer Associated Fibroblasts* - CAFs), células imunes infiltrantes (como linfócitos T reguladores (T regs), *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) e *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (MDSCs)), matriz extracelular (MEC) e microrganismos. As células imunes estão na base do estabelecimento de um microambiente imunossupressor e podem ajudar as células tumorais a escapar da vigilância do sistema imunológico. Já as células intersticiais auxiliam no crescimento e metástase das células tumorais e a matriz extracelular e os micróbios influenciam a dinâmica do TME (46,48,49).



**Figura 3.2.** Construção do microambiente tumoral. O microambiente tumoral consiste principalmente em células intersticiais (como os CAFs), células imunes infiltrantes (como as Tregs, TAMs e MDSCs), matriz extracelular (MEC) e microrganismos. Adaptado de (49).

O CCR com mutação *KRAS* exibe baixa capacidade de resposta aos anticorpos monoclonais anti-EGFR e, em estudos recentes, também demonstra resistência primária e adquirida aos inibidores do *KRAS*. As mutações *KRAS* estão presentes em mais de 50% dos casos, e a mutação *KRAS* G12C ocorre em até 4% dos pacientes. A mutação *KRAS* pode influenciar o TME, afetando ainda mais o prognóstico dos pacientes com CCR. O *KRAS* mutado controla vias metabólicas divergentes e convergentes no cólon, tal como ilustrado na Figura 3.3 (48,49).



**Figura 3.3.** Alterações metabólicas induzidas pela mutação *KRAS*. A mutação *KRAS* pode induzir oncogênese pois regula vias metabólicas, incluindo a acumulação de lactato, a hipoxia, PPINs, glicólise e metabolismo lipídico. Essas alterações influenciam as células imunológicas e criam um ambiente imunossupressor, necessário para que as células cancerígenas escapem da “vigilância imunológica”. Os padrões comuns para a interação entre o metabolismo e o microambiente imunológico são a exclusão das células imunitárias com capacidade anti-tumoral, aumento de células imunossupressoras, diminuição de oxigênio para as células imunitárias e inflamação no microambiente. Assim sendo, o *KRAS* mutante pode ser um alvo crítico para o tratamento do CCR. Abreviaturas: MYC - *Myelocytomatosis viral oncogene*; HIF-1 - *Hypoxia-Inducible Factor 1*; IRF-2 - *Interferon Regulatory Factor 2*; NK - *Natural Killer*; CXCR2 - *CXC motif Chemokine Receptor 2*; CXCL-3 - *CXC motif Chemokine Ligand 3*; IL-4Ra - Recetor interleucina-4 alfa; PPINs - *Protein-Protein Interaction Networks*. Adaptado de (49).

Essa mutação está associada a respostas fracas à quimioterapia padrão e pior taxa de sobrevivência global em comparação com mutações não G12C. Avanços recentes incluem o desenvolvimento de inibidores de *KRAS G12C* (sotorasib e adagrasib) e agentes promissores direcionados a mutações G12D. No entanto, o sucesso terapêutico dos inibidores de *KRAS G12C* até o momento tem sido muito mais limitado no CCR do que no cancro de pulmão de células não pequenas e no adenocarcinoma ductal pancreático. Atualmente, o teste de mutação *KRAS* é uma prática clínica de rotina antes do tratamento de casos metastáticos, e as abordagens desenvolvidas para detetar mutações *KRAS* exibiram sensibilidade e precisão favoráveis (48,50–53). O *NRAS*, que resulta da mutação do gene *RAS* no codão 61 também está igualmente associado respostas fracas à quimioterapia padrão e pior taxa de sobrevivência global (54).

Além de *BRAF*, *KRAS* e *NRAS*, alterações como amplificação ou mutações no gene *HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* – têm emergido como biomarcadores com impacto significativo na prática clínica. O *HER-2* atua como uma tirosina cinase, envolvida na regulação de processos celulares fundamentais, como o crescimento celular, sobrevivência celular, proliferação e diferenciação (48). A amplificação do *HER-2* foi identificada em cerca de 6% dos pacientes com CCR metastático do tipo *RAS* de referência e estabelecida como um biomarcador importante. A sobre-expressão de *HER-2* confere resistência às terapias anti-EGFR, e evidências recentes demonstram que pacientes com tumores *HER-2* positivos podem se beneficiar de regimes terapêuticos que incluem agentes anti-*HER2*. A inibição dupla do *HER-2* com trastuzumab associado com lapatinib ou pertuzumab mostrou eficácia anti-tumoral promissora no mCCR do tipo *RAS* não mutado. O trastuzumab-deruxtecano também apresenta evidências de eficácia, mas como apresenta um risco de toxicidade de alto grau, é recomendado reservá-lo para uso após a progressão da terapia anti-*HER2* anterior (55–58).

Também o teste da instabilidade de microssatélites (MSI) / deficiência de reparação de erros do tipo *mismatch* (dMMR) deve ser avaliada para a escolha da terapia adequada. Microssatélites são segmentos curtos de DNA que se repetem em determinados locais. Normalmente, no caso de uma inserção ou exclusão nessas regiões, o sistema MMR corrige qualquer erro. No entanto, defeitos neste sistema causam reparo de incompatibilidade deficiente (dMMR), o que se acredita contribuir para a tumorigênese precoce. Notou-se que as proteínas mutadas contornam o sistema imunológico ligando-se ao recetor da proteína de morte celular programada (PD-1) da célula efetora T por meio dos ligandos de morte programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2), pelo que foi teorizado e validado que os tumores dMMR podem ter sensibilidade aos inibidores de PD-1, nomeadamente ao dostarlimab. Também devido à conexão entre

dMMR e síndrome de Lynch, deve ser realizado um teste de triagem para identificar a causa mais comum de CCR hereditário (54).

Níveis elevados de antígeno carcinoembrionário (CEA) têm sido associados a prognóstico desfavorável, principalmente após a ressecção do CCR. É importante observar que os níveis de CEA podem ser elevados em outro tipo de carcinomas e estados inflamatórios e, portanto, o CEA não é um biomarcador diagnóstico específico (54).

Por fim, as diretrizes internacionais, enunciadas no Quadro 3.1, recomendam a determinação sistemática do perfil molecular em pacientes com cancro colorretal metastático. Essa caracterização inclui obrigatoriamente a avaliação de instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência do sistema MMR, bem como a presença de mutações em *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*, orientando a seleção de tratamentos personalizados (54,59,60).

Quadro 3.1. Biomarcadores recomendados pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para análise num caso de CCR. Adaptado de (54).

<b>Biomarcadores</b>	<b>Implicação clínica</b>
<b>KRAS/NRAS</b>	A terapia com anti-EGFR não está indicada em doentes com mutações nos genes <i>KRAS</i> ou <i>NRAS</i> , pois essas mutações tornam o tratamento ineficaz.
<b>BRAF V600E</b>	Está associado a um prognóstico desfavorável, independentemente do tratamento. Serve como marcador prognóstico para terapias direcionadas ao gene <i>BRAF</i> . Esta mutação está relacionada com o CCR de origem esporádica e não está associada à síndrome de Lynch.
<b>MSI/dMMR</b>	A presença de instabilidade dos microssatélites (MSI) ou deficiência no sistema de reparação dos erros do DNA (dMMR) está ligada a um melhor prognóstico. Associado frequentemente à síndrome de Lynch. É um marcador útil para terapias com inibidores de checkpoint imunológico. O estado de dMMR também indica baixa eficácia da quimioterapia com 5-fluorouracilo.
<b>HER-2</b>	Biomarcador preditor de resposta a terapias direcionadas ao HER-2, especialmente em doentes com tumores que têm <i>RAS</i> e <i>BRAF</i> de referência (sem mutações). A sua presença pode indicar resistência ao tratamento com anticorpos anti-EGFR.

#### 4 Prevenção e deteção precoce do cancro colorretal

A deteção precoce do CCR através de programas organizados de rastreio representa uma estratégia fundamental na redução da mortalidade e na prevenção da doença. Em Portugal, são diagnosticados, por ano, cerca de 10 mil novos casos de cancro colorretal e o rastreio permite detetar precocemente lesões pré-malignas e removê-las e, com isso, reduzir a probabilidade de desenvolver cancro (61).

Em Portugal, a realização sistemática de testes, como a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) pelo método imunoquímico *Fecal Immunochemical Test* (FIT), permite identificar pólipos adenomatosos ou cancros em fases iniciais, possibilitando intervenções curativas ou a remoção de lesões antes da malignização. Este rastreio destina-se a todas as pessoas sem sintomas de doença do intestino e/ou sem doença do cancro do cólon e reto, que tenham entre os 50 e os 74 anos de idade e que estejam inscritas numa unidade de saúde de cuidados de saúde primários e o teste é feito pelo próprio utente, no seu domicílio, utilizando um tubo coletor de fezes. Caso o resultado seja positivo, o utente é encaminhado para colonoscopia para confirmação do resultado, enquanto se o resultado for negativo, o utente é convidado a repetir o rastreio, após dois anos. A colonoscopia é o procedimento utilizado para visualizar o cólon e o reto, introduzindo-se através do ânus um colonoscópio, equipado com uma câmara na extremidade, permitindo a observação da mucosa cólica à medida que o tubo progride (61–63).

Em Portugal, o programa nacional de rastreio do CCR cobre atualmente cerca de 89% do território, embora apenas cerca de 15% da população-alvo esteja efetivamente incluída, com níveis de adesão a rondar os 41%. Para 2030, estão previstos objetivos ambiciosos: atingir 100% de cobertura geográfica, mais de 95% da população-alvo incluída e adesão superior a 65%. Estes esforços visam melhorar o prognóstico dos utentes, reduzir as desigualdades no acesso ao rastreio e reforçar o carácter preventivo da saúde pública (64).

## **5 Tratamento do cancro colorretal**

### **5.1 Cirurgia**

A cirurgia permanece a estratégia central para tratamento do cancro colorretal, sendo a única modalidade com potencial curativo em casos de doença localizada ou localmente avançada. O objetivo cirúrgico primordial é alcançar uma ressecção R0, ou seja, uma ressecção macroscopicamente completa, com margens histologicamente negativas juntamente com dissecação linfática adequada, o que é de extrema importância para um estadiamento exato e para minimização do risco de reincidência (65).

A escolha da técnica cirúrgica depende da localização do tumor (cólon ou reto), do estágio clínico e das condições clínicas individuais do doente. Entre os procedimentos padrão realizam-se as hemicolectomias direita ou esquerda para tumores no cólon ascendente e descendente respetivamente, colectomia total ou subtotal, sigmoidectomia, ressecção anterior do reto com anastomose colorretal e amputação abdominoperineal quando a preservação do esfíncter é inviável. Poderá também ser necessário realizar um estoma (orifício) para eliminação das fezes, ou seja, uma ileostomia (se for no intestino delgado) ou uma colostomia (se for no cólon) (66).

Nos últimos anos, têm surgido e ganhado destaque as cirurgias minimamente invasivas, que incluem a laparoscopia e a cirurgia robótica. A cirurgia laparoscópica consiste em realizar quatro pequenos cortes na região do abdómen, através dos quais são introduzidos um laparoscópio e os instrumentos cirúrgicos que vão remover o tumor. Estudos recentes demonstram, em ambas, benefícios como menor perda sanguínea, recuperação pós-operatória mais rápida, redução da dor e estadia hospitalar mais curta, sem prejuízo dos resultados oncológicos a longo prazo (66–68). Apesar dos benefícios que a cirurgia laparoscópica e robótica tem demonstrado, pode ser necessário recorrer à cirurgia aberta, mas a tendência é que seja gradualmente esta última técnica deixe de ser utilizada (69).

#### **5.1.1 Ressecções metastáticas**

Em casos selecionados de doença com metástases hepáticas ou pulmonares ressecáveis, a cirurgia pode adotar carácter potencialmente curativo, especialmente quando combinada com quimioterapia perioperatória. Uma análise retrospectiva demonstrou que doentes submetidos à

ressecção de metástases hepáticas alcançaram uma sobrevivência global aos 5 anos acima de 52%, sendo ainda mais elevada no caso das metástases pulmonares isoladas (70%) (70).

### **5.1.2 Qualidade da cirurgia**

A qualidade da intervenção cirúrgica exerce influência decisiva no prognóstico. Para além da obtenção de margens cirúrgicas livres de doença (R0), é essencial a dissecação adequada de pelos menos 12 gânglios regionais, de modo a assegurar um estadiamento patológico fiável e minimizar o risco de reincidência. A margem de ressecção de 1 mm e o volume da doença hepática (número e tamanho das lesões) são fatores que afetam a qualidade dos resultados numa metastasectomia hepática (37,71).

Adicionalmente, a centralização destas intervenções em centros especializados com equipas multidisciplinares correlaciona-se com melhores resultados clínicos. Estudos recentes indicam que este tipo de abordagem resulta em menor taxa de complicações e melhor sobrevivência global (72).

## **5.2 Quimioterapia**

A quimioterapia constitui um dos pilares no tratamento do CCR, sendo aplicada em diversos cenários clínicos. Pode ser quimioterapia adjuvante, neoadjuvante, paliativa ou associado a cirurgia em casos de metástases potencialmente ressecáveis (perioperatória). O seu propósito compreende a redução de micrometástases, controlo da progressão e prolongamento da sobrevivência global (70,73).

### **5.2.1 Quimioterapia adjuvante**

Em doentes com CCR em estágio II ou estágio III, a quimioterapia adjuvante pós-cirúrgica visa eliminar células tumorais residuais. Esta quimioterapia é feita geralmente com protocolos terapêuticos como FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina e oxaliplatina) ou CAPEOX (capecitabina e oxaliplatina). Meta-análises recentes demonstraram que o esquema FOLFOX de 6 meses deve ser recomendado apenas para CCR estágio III de alto risco, enquanto o esquema de 3 meses pode ser recomendado para outros estágios. Um esquema CAPEOX de 3 meses pode ser recomendado para CCR em estágio II-III. Desta forma, otimizam-se os efeitos

terapêuticos e reduz-se os efeitos adversos, principalmente a neuropatia periférica relacionada com a oxaliplatina (74,75).

### **5.2.2 Quimioterapia neoadjuvante**

A quimioterapia neoadjuvante, administrada antes da cirurgia ou radioterapia, tem como objetivo diminuir o tamanho do tumor, para tornar possível a cirurgia ou para permitir uma maior remoção de massa tumoral (73).

No cancro do reto localmente avançado, a quimioterapia é frequentemente integrada com radioterapia (quimiorradioterapia) antes da cirurgia, com o intuito de reduzir o volume tumoral, preservar o esfíncter anal e minimizar as reincidências locais. Mais recentemente, a estratégia de “*total neoadjuvant therapy*” (TNT), que antecipa todo o tratamento sistémico até à cirurgia, tem mostrado níveis superiores de resposta e melhor adesão terapêutica (76–78).

### **5.2.3 Quimioterapia paliativa e em doença metastática**

Em indivíduos com cancro colorretal metastático irresecável, a quimioterapia constitui a principal opção terapêutica, sendo frequentemente administrada em combinação com fármacos biológicos. Os protocolos clássicos incluem FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina e oxaliplatina), FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecano) e, para doentes com bom estado geral físico, o protocolo triplo FOLFOXIRI, que combina os três fármacos citotóxicos (79,80).

A seleção do tratamento tem em conta diversos fatores, como o estado funcional do doente, a carga tumoral, o perfil molecular do tumor e as preferências do doente. A adição de terapias alvo, como bevacizumab (anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)) ou cetuximab/panitumumab (anti-EGFR, em tumor com RAS não mutado), tem demonstrado aumento nas taxas de resposta e na sobrevivência global. Por exemplo, em doentes com CCR metastático com metástases hepáticas irresecáveis tem sido utilizado o protocolo FOLFOXIRI e bevacizumab, com resultados superiores ao nível da taxa de ressecção geral e ainda menor risco de neutropenia diarreia e astenia (81,82).

#### **5.2.4 Considerações clínicas na escolha do protocolo**

A decisão sobre qual protocolo utilizar deve ter em conta:

- O perfil molecular do tumor, por exemplo, tumores RAS não mutado são candidatos a terapias anti-EGFR combinadas com quimioterapia;
- O estado funcional e comorbilidades do doente;
- A toxicidade cumulativa como por exemplo a neuropatia induzida pela oxaliplatina;
- A extensão da doença e a possibilidade de ressecção de metástases;
- Preferência do doente nomeadamente por regimes com quimioterapia oral ou infusões contínuas (29).

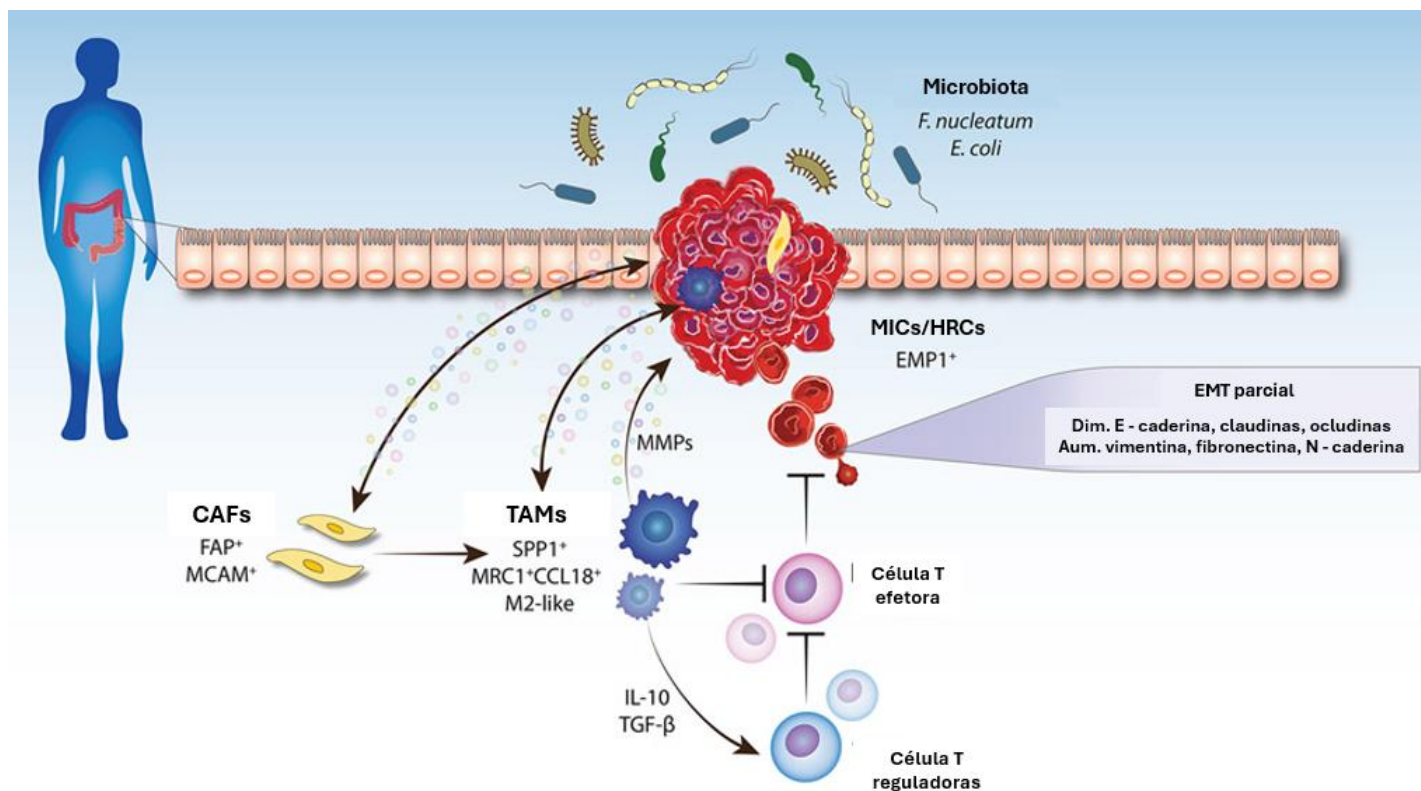
### **5.3 Radioterapia**

A radioterapia consiste no uso de radiação ionizante para eliminar células cancerígenas, enquanto se tenta que os tecidos circundantes sejam afetados o mínimo possível. No cancro colorretal, geralmente, é utilizada como tratamento neoadjuvante, ou seja, antes da cirurgia, e também utilizada em associação com a quimioterapia (29).

Esta abordagem constitui uma das bases da terapêutica no cancro colorretal, atuando por mecanismos diretos e indiretos na destruição das células tumorais. O mecanismo direto baseia-se na indução de quebras de cadeia simples e dupla no DNA, comprometendo a capacidade de replicação e divisão celular das células cancerígenas, conduzindo a apoptose ou necrose celular. Paralelamente, a ação indireta envolve a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que provocam stress oxidativo, com consequentes danos em proteínas, lípidos e ácidos nucleicos, bem como alterações em vias de sinalização celular cruciais para o desenvolvimento tumoral. Assim, a compreensão dos processos de dano ao DNA, do stress oxidativo e a utilização de radiosensibilizadores é fundamental para otimizar protocolos terapêuticos no tratamento do cancro colorretal (83).

#### 5.4 Cancro colorretal metastático

O tratamento do cancro colorretal metastático (mCCR) permanece um desafio. A metastização envolve mutações genéticas iniciais nomeadamente alterações em genes associados à progressão tumoral (por exemplo o APC, TP53, KRAS, BRAF) dão origem a subpopulações celulares com potencial metastático e resistentes às terapias convencionais. As células iniciadoras da metástase (MICs) são células com elevada capacidade de plasticidade e autorrenovação e surgem como responsáveis pelo estabelecimento de metástases em distintos órgãos. A transição epitélio-mesênquima (EMT) permite que as células tumorais percam características epiteliais e adotem fenótipos mesenquimais, ou seja, que adquiram capacidade de mobilidade e invasão tecidual. O microambiente tumoral (TME), representado na Figura 5.1, engloba fibroblastos associados ao cancro (CAFs), macrófagos associados a tumores (TAMs), células T, células *natural killer* (NK), *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (MDSCs), adipócitos, células endoteliais, matriz extracelular (MEC), entre outros, fornece suporte à sobrevivência das células tumorais e facilita a metastização (84).



**Figura 5.1.** Fatores que afetam a metástase do cancro colorretal. O microambiente tumoral (TME) consiste em células tumorais, células hospedeiras residentes (células epiteliais do cólon), células imunes, células endoteliais, neurónios, adipócitos, fatores secretados e a matriz extracelular (MEC). A interação entre as células dentro do TME e as células tumorais, bem como a interação entre a microbiota intestinal e as células tumorais, regulam a invasão tumoral e a metástase. Alterações na expressão de genes de transição epitelial-mesenquimal (EMT) ocorrem dentro do subconjunto de células tumorais que adquirem propriedades metastáticas. Abreviaturas: MIC, célula iniciadora de metástase; HRC, célula de alta recidiva; EMP1, proteína 1 da membrana epitelial; MMP, metaloproteinase da matriz; CAF, fibroblasto associado ao cancro; TAM, macrófago associado a tumor; T-reg, célula T reguladora; TGF- $\beta$ , fator de crescimento transformador- $\beta$ ; FAP, *Fibroblast Activation Protein*; MCAM, *Melanoma Cell Adhesion Molecule*; SPP1, *Secreted Phosphoprotein 1*; MRC1, *Mannose Receptor C-Type 1*; MMPs, *Matrix Metalloproteinases*. As setas apontando para o tumor indicam efeito promotor do tumor. Adaptado de (84).

O tratamento do cancro colorretal metastático (mCCR) tem sido historicamente sustentado pela quimioterapia sistémica, com o objetivo de prolongar a sobrevida e controlar a progressão da doença. Os regimes de primeira linha incluem combinações baseadas em 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (pró-fármaco do 5-FU), irinotecano e oxaliplatina, frequentemente associados ao ácido folínico, que potencia o efeito citotóxico do 5-FU. Além

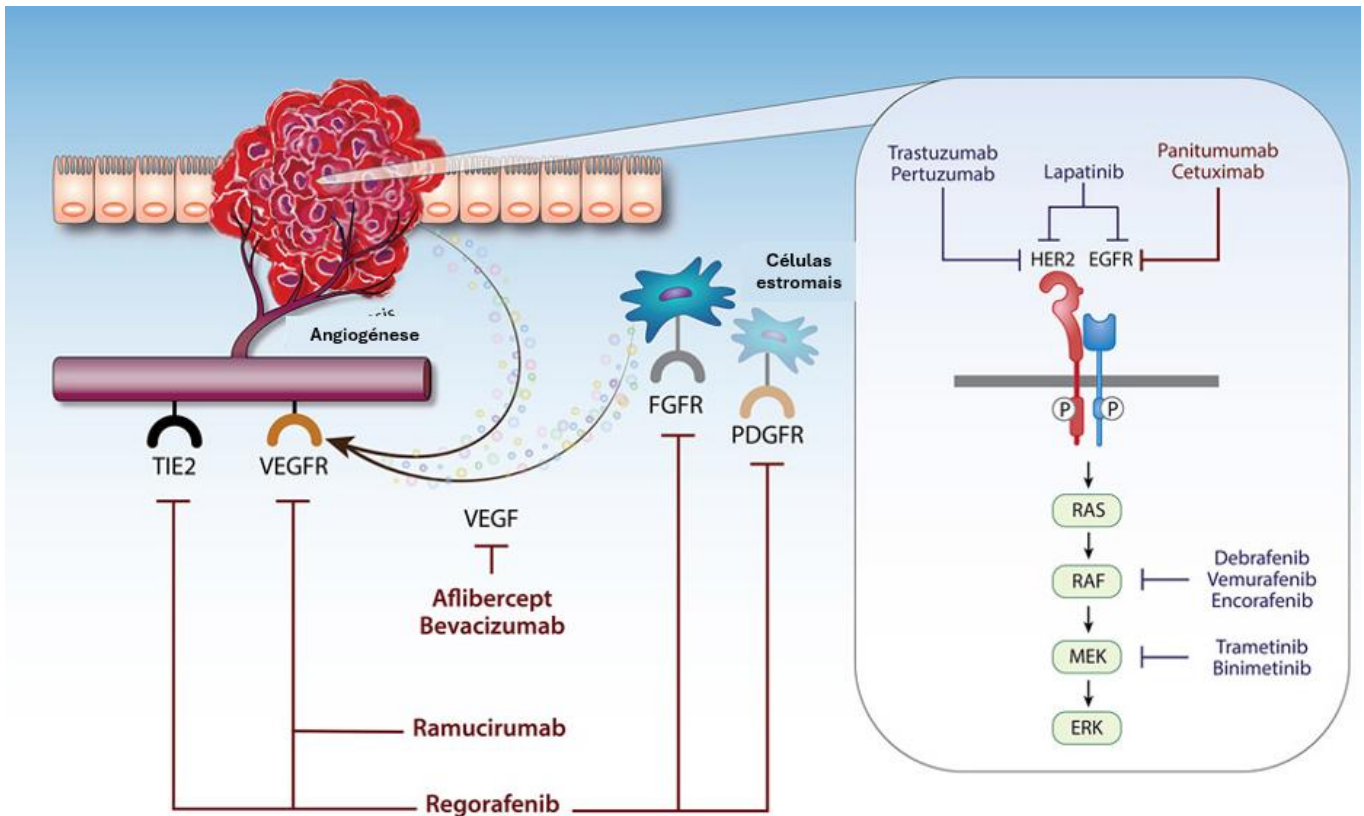
da toxicidade dos fármacos, a aquisição progressiva de resistência por parte das células tumorais compromete a eficácia a longo prazo, o que exige novas linhas terapêuticas (84).

As terapias direcionadas introduziram uma abordagem mais seletiva, centrada na inibição de alvos moleculares específicos que se encontram frequentemente sobre expressos nas células tumorais. Estas estratégias terapêuticas visam, por exemplo, recetores de membrana ou componentes intracelulares de vias de sinalização críticas, como a via da *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), frequentemente ativada pelo recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), ou os mecanismos de angiogénese mediados pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A incorporação de agentes anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) e anti-angiogénicos (bevacizumab) em combinação com quimioterapia padrão demonstrou benefícios significativos em termos de taxa de resposta e nas taxas de sobrevivência (84).

Mais recentemente, os avanços na imunoterapia, através da utilização de inibidores dos *checkpoints* imunológicos (nomeadamente anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*)), abriram novas perspetivas terapêuticas no contexto do mCCR, particularmente em doentes com perfis genómicos associados a instabilidade microssatélite elevada (MSI-high) ou deficiência nos mecanismos de reparação de erros do DNA (dMMR), onde se observa maior suscetibilidade à modulação da resposta imunitária antitumoral (84). Toda a linha cronológica de tratamentos sistémicos, terapia direcionada e imunoterapia se encontra listada no Quadro 5.1. Já na Figura 5.2, está representado um diagrama que ilustra o mecanismo pelo qual os agentes biológicos têm como alvo as células tumorais ou o microambiente tumoral (TME) para inibir a metástase do CCR, elucida quais os alvos terapêuticos dos fármacos recentemente desenvolvidos e ainda alguns em desenvolvimento nos ensaios clínicos.

**Quadro 5.1.** Quimioterapias sistêmicas usadas para tratamento do cancro colorretal metastático.  
Adaptado de (84).

<b>Quimioterapia sistêmica</b>				
<b>Medicamento</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Ano de aprovação da FDA para CCR</b>	<b>Uso em mCCR</b>	<b>Ref.</b>
<b>5-Fluoruracilo (5-FU)</b>	Inibe a formação de timidilato a partir do uracilo	1962	Todas as linhas	(85)
<b>Irinotecano</b>	Inibidor da topoisomerase I	1996	Todas as linhas	(85)
<b>Oxaliplatina</b>	Forma adutos de DNA intracadeia	2002	Todas as linhas	(85)
<b>Capecitabina</b>	Pró-fármaco de 5-FU; inibe a formação de timidilato a partir de uracilo	2005	Todas as linhas	(85)
<b>Trifluridina + Tipiracil</b>	Análogo de nucleosídeo timidina + inibidor da timidina fosforilase	2015	3ª linha ou posterior	(86)
<b>Terapia direcionada</b>				
<b>Bevacizumab</b>	Inibidor de VEGF	2004	Qualquer linha em combinação com 5-FU, irinotecano e/ou oxaliplatina	(87)
<b>Cetuximab</b>	Inibidor de EGFR	2004	No CCR <i>EGFR</i> mutado, CCR <i>RAS/RAF</i> não mutado; qualquer linha em combinação com 5-FU, irinotecano e/ou oxaliplatina	(87)
<b>Panitumumab</b>	Inibidor de EGFR	2006	No mutante <i>EGFR</i> , CCR <i>RAS/RAF</i> não mutado; qualquer linha em combinação com 5-FU, irinotecano e/ou oxaliplatina	(87)
<b>Regorafenib</b>	Inibidor de múltiplas cinases	2012	2ª linha ou posterior	(87)
<b>Aflibercept</b>	Recetor de “engodo” VEGF-A, VEGF-B	2012	2ª linha ou posterior em combinação com protocolos com irinotecano	(87)
<b>Ramucirumab</b>	Inibidor de VEGFR2	2015	2ª linha ou posterior em combinação com protocolos com irinotecano	(87)
<b>Encorafenib</b>	Inibidor de BRAF	2020	Em CCR BRAF <sup>V600E</sup> mutado: 2ª linha em combinação com cetuximabe	(87)
<b>Imunoterapia</b>				
<b>Nivolumab</b>	Inibidor de PD-1	2017	Em CCR <sup>MSI high</sup> ou dMMR	(88)
<b>Ipilimumab</b>	Inibidor de CTLA-4	2018	Em CCR <sup>MSI high</sup> ou dMMR; em associação com nivolumab	(88)
<b>Pembrolizumab</b>	Inibidor de PD-1	2020	Em CCR <sup>MSI high</sup> ou dMMR	(89)



**Figura 5.2.** Terapia direcionada para cancro colorretal metastático. Diagrama que ilustra o mecanismo pelo qual os agentes biológicos têm como alvo as células tumorais ou o microambiente tumoral (TME) para inibir a metástase do CCR. O EGFR engloba quatro recetores associados a tirosina cinases intimamente relacionados (ou seja, EGFR, HER2-4). A dimerização dos recetores leva à sua fosforilação e subsequente ativação das proteínas efetoras da via MAPK (*RAS*, *RAF*, *MEK* e *ERK*). Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, panitumumab, cetuximab, dabrafenib, vemurafenib, encorafenib, trametinib e binimetinib têm como alvo a via MAPK mediada por HER2/EGFR. Medicamentos como bevacizumab, aflibercept, ramucirumab e regorafenib têm como alvo a angiogênese inibindo os recetores de VEGF, expressos nas células endoteliais. Os nomes dos fármacos a vermelho indicam a terapia aprovada pela *Food and Drugs Administration* e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Os nomes dos medicamentos a azul indicam medicamentos em ensaios clínicos. Abreviaturas: HER-2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; VEGFR, recetor VEGF; FGFR, recetor do fator de crescimento de fibroblastos; PDGFR, recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas; TIE2, cinase de células endoteliais 2 da túnica interna. Disponível em (84).

## 5.5 Farmacogenómica

A farmacogenómica analisa o impacto das variações genéticas individuais na resposta aos fármacos, assumindo um papel cada vez mais relevante na gestão do cancro colorretal (CCR). A integração de biomarcadores farmacogenómicos na prática clínica tem possibilitado a personalização das estratégias terapêuticas, otimizando, desta forma, a eficácia dos tratamentos e minimizando a toxicidade, com implicações diretas no prognóstico dos doentes (90). Existem razões sólidas para a realização de testes farmacogenómicos visto que alguns medicamentos são eficazes apenas para genótipos específicos e o teste pode evitar situações de não resposta, ou reações medicamentosas imprevisíveis, graves e potencialmente fatais (91).

## 5.6 Polimorfismos genéticos de relevância terapêutica

Vários polimorfismos genéticos, particularmente os polimorfismos de nucleótido único (polimorfismos de nucleótido único, *SNPs*), têm sido associados à modulação da resposta e toxicidade aos agentes quimioterapêuticos e às terapias alvo no CCR:

### 5.6.1 DPYD (Dihidropirimidina desidrogenase)

A enzima DPYD é responsável pelo catabolismo do 5-fluorouracilo (5-FU), que pode ser administrado diretamente ou produzido a partir da capecitabina (pró-farmaco). Polimorfismos no gene *DPYD*, como *DPYD\*2A* (c.1905+1G>A) ou *DPYD\*13* (c.1679 T > G), resultam em deficiência enzimática parcial ou completa. Os portadores destas variantes não serão capazes de metabolizar 5-FU em taxas normais, levando ao aumento da toxicidade, como manifestações graves como neutropenia, mucosite, diarreia e síndrome pé-mão. A prevalência de deficiência parcial de DPYD varia em diferentes populações, mas é de aproximadamente 35% no global. A ausência completa da função DPYD, que geralmente é fatal após a exposição ao 5-FU, ocorre em menos de 1% da população em geral. A genotipagem pré-tratamento para variantes DPYD está recomendada na maioria dos países europeus e na América do Norte (92–94).

## 5.6.2 UGT1A1 (Uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A1)

A UGT1A1 é a principal enzima envolvida na inativação do metabolito ativo do irinotecano (SN-38). A *síndrome de Gilbert* é uma deficiência hereditária de UGT1A1 (redução de aproximadamente 30% na função de UGT1A1) causada por polimorfismos no gene UGT1A1 (por exemplo, UGT1A1\*28) e caracterizada por aumento da bilirrubina não conjugada no sangue. A *síndrome de Gilbert* geralmente é assintomática e ocorre em 5% a 10% da população dos EUA. O alelo UGT1A1\*28 é caracterizado por sete repetições de TA na região promotora e está associado a uma redução da atividade enzimática, traduzindo-se em maior risco de neutropenia grave e toxicidade gastrointestinal. A determinação do genótipo UGT1A1 permite adaptar a dose de irinotecano, melhorando a segurança terapêutica, sobretudo em esquemas como FOLFIRI ou FOLFOXIRI. Existem ainda outros polimorfismos possíveis no alelo UGT1A1, tais como o UGT1A1\*93 e o UGT1A1\*6, que se encontram representados no Quadro 5.2. Infelizmente, a genotipagem pré-terapêutica de UGT1A1 ainda não é realizada rotineiramente na maioria dos hospitais em pacientes que iniciam quimioterapia com irinotecano (92,95–97).

**Quadro 5.2.** Variantes comuns do alelo UGT1A1 e o seu impacto na função do mesmo. Adaptado de (95)

Alelo	Alteração no nucleótido	Alteração no aminoácido	Atividade ou expressão da UGT1A1
UGT1A1*1	(TA) <sub>6</sub>	—	Referência (atividade normal)
UGT1A1*28	(TA) <sub>7</sub>	—	Expressão reduzida
UGT1A1*93	3156 G>A	—	Expressão reduzida
UGT1A1*6	c.211 G>A	p.Gly71Arg	Atividade reduzida

De acordo com o polimorfismo encontrado em UGT1A1, assim será a recomendação clínica para os pacientes que está a receber terapêutica com irinotecano, e estas encontram-se representadas no Quadro 5.3. Por exemplo, um genótipo \*28/\*28 está associado a um elevado risco de toxicidade à exposição ao irinotecano e deverá iniciar com uma dose consideravelmente mais baixa do que a dose padrão (95).

**Quadro 5.3.** Recomendações clínicas para doentes tratados com irinotecano com a base nos resultados da genotipagem de *UGT1A1*. Adaptado de (95).

<b>Genótipo <i>UGT1A1</i></b>	<b>Efeito na atividade ou expressão da <i>UGT1A1</i></b>	<b>Implicação clínica</b>	<b>Intervenção clínica</b>
<b>*1/*1</b>	Normal	Risco médio de toxicidade ao irinotecano	Utilizar a dose inicial padrão. Estes doentes podem tolerar doses superiores à padrão sem comprometer a segurança.
<b>*1/*28</b>	Expressão reduzida	Risco aumentado de toxicidade	Utilizar a dose inicial padrão. Estes doentes podem também tolerar doses superiores à padrão com segurança.
<b>*1/*6</b>	Atividade reduzida		Utilizar a dose inicial padrão.
<b>*28/*28</b>	Redução adicional da expressão	O maior risco de toxicidade ao irinotecano	Reduzir a dose inicial para pelo menos um nível abaixo da dose padrão.
<b>*6/*6</b>	Redução adicional da atividade		Após o primeiro ciclo com dose reduzida, considerar o aumento gradual nas doses seguintes, conforme a tolerância individual.
<b>*6/*28</b>	Redução adicional		

### 5.6.3 *TYMS* (Timidilato sintetase)

O metabolito ativo do 5-FU atua inibindo a timidilato sintase codificada pelo gene *TYMS*, que catalisa a etapa limitante da taxa de replicação do DNA. A principal falha da terapia baseada em 5-FU é o desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Altos níveis de proteína codificada por *TYMS* em tecidos cancerígenos são preditivos de má resposta ao tratamento com 5-FU. A expressão de *TYMS* é regulada por vários mecanismos, incluindo RNAs não codificantes, tanto miRNAs como outros RNAs longos. Contudo, a aplicabilidade clínica destes polimorfismos ainda gera debate, sendo necessária evidência mais robusta para validar a sua incorporação sistemática na prática (92,98,99).

## 6 Fatores genéticos de risco

### 6.1 Síndromes genéticas

As formas hereditárias de cancro colorretal (CCR) resultam de mutações germinativas de elevada penetrância, associadas a falhas em mecanismos de reparação do DNA ou controlo do ciclo celular (100).

A *Síndrome de Lynch* é a mais prevalente, sendo causada por variantes nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, componentes essenciais do sistema de *mismatch repair* (MMR). A disfunção destes genes origina instabilidade de microssatélites (MSI-H), promovendo a acumulação de mutações somáticas e o desenvolvimento precoce de CCR (100).

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) decorre de mutações no gene *APC*, regulador negativo da via *Wnt*. Esta alteração leva à formação de múltiplos pólipos adenomatosos desde a adolescência, com risco de progressão para CCR se não houver intervenção cirúrgica, apesar de esta abordagem já não ser a preferida (101).

A Polipose associada ao *MUTYH* (MAP), de padrão recessivo, resulta de mutações bialélicas no gene *MUTYH*. Este gene codifica uma enzima de reparação por excisão de base, que desempenha um papel crucial na correção de erros de DNA derivados da oxidação da guanina e pode ser considerada um fator de proteção celular. Os portadores da mutação desenvolvem múltiplos adenomas e apresentam risco aumentado de CCR (102).

### 6.2 CCR esporádico

Os casos de CCR esporádicos, a grande maioria, resultam de alterações genéticas somáticas adquiridas ao longo da vida, sem mutações germinativas herdadas. As principais vias moleculares implicadas, já explanadas anteriormente, incluem a via de instabilidade cromossómica (CIN), por mutações no *APC*, *TP53*, *KRAS* e perda de heterozigotia; a via de instabilidade de microssatélites (MSI), por inativação por metilação do gene *MLH1*; e a via serrilhada, que compreende mutações no *BRAF* e um fenótipo de hipermetilação CIMP (*CpG Island Methylator Phenotype*), resultando em tumores MSI-H ou outros diversos tumores de fenótipo MSS (7,8,10,11).

### **6.3 Variantes menos expressivas**

Estudos de associação genómica ampla revelaram múltiplos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) associados ao risco esporádico de CCR. Embora cada variante confira um risco modesto, a sua combinação pode ter impacto cumulativo relevante, sobretudo quando integrada com fatores ambientais. Entre os genes mais frequentemente implicados estão o *Small body size Mothers Against Decapentaplegic 3 (SMAD3)* e *SMAD9*, envolvidos em vias de sinalização como *Transforming Growth Factor-beta (TGF-β)* e os genes *Transcription Factor 7 Like 2 (TCF7L2)* e o *Catenin Beta 1 (CTNNB1)* (103).

## **7 Fatores ambientais de risco**

O CCR é uma neoplasia multifatorial, sendo influenciada não apenas pela predisposição genética, mas também por uma ampla gama de fatores ambientais e comportamentais modificáveis. Estima-se que até 75% dos casos de CCR esporádico possam ser atribuídos a fatores ambientais, destacando a importância da prevenção primária através de modificações no estilo de vida (104).

### **7.1 Alimentos associados ao aumento do risco**

A alimentação desempenha um papel central na etiologia do CCR, sendo um dos fatores ambientais mais estudados e com maior potencial de ser modificável. A evidência epidemiológica mais recente indica que determinados padrões alimentares estão associados a um risco aumentado ou reduzido de desenvolvimento de CCR, sobretudo através da modulação da inflamação, da microbiota intestinal, do metabolismo energético e da exposição a agentes carcinogénicos.

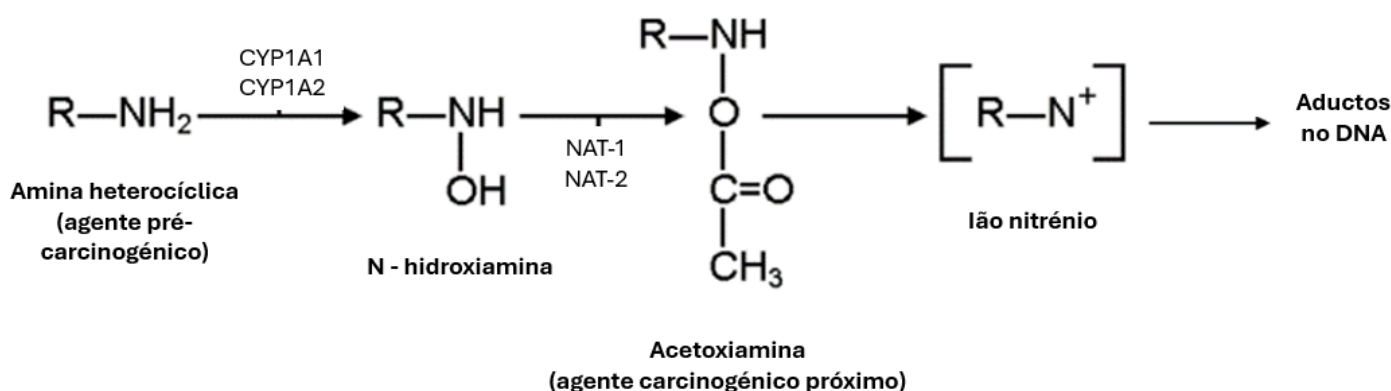
#### **7.1.1 Carne vermelha e carne processada**

O consumo regular de carne vermelha (carne de vaca e carne de porco) e carnes processadas (enchidos, bacon, presunto, salsichas) tem sido consistentemente associado a um aumento do risco de CCR, particularmente no cólon distal. O risco está relacionado com a formação de compostos potencialmente carcinogénicos durante a confeção, como as aminas heterocíclicas (HCA), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH) e N-nitrosaminas, bem

como com o teor elevado de ferro heme, presente na carne, e com o uso de conservantes (particularmente nitrito de sódio/E250), que podem promover peroxidação lipídica, danos estruturais no DNA, stress oxidativo e inflamação na mucosa do cólon. A estimativa de risco global indicou um risco aumentado de 18% para indivíduos com maior consumo de carne vermelha em comparação com aqueles com menor consumo (105,106).

Existem teorias que ligam a carne vermelha e o CCR devido à confeção dos alimentos em uma temperatura mais alta, o que eventualmente resulta na produção de amins heterocíclicas, cuja via de metabolização está representada na Figura 7.1. Várias enzimas ajudam a mediar esse processo, sendo a mais importante a enzima N-acetiltransferase 2 (NAT-2), mas também as enzimas do *Citocromo P450 (CYP) CYP1A1 e CYP1A2*. O *CYP1A1/CYP1A2* e a *NAT-2* ativam as amins heterocíclicas, favorecendo a formação de aductos de DNA, que eventualmente danificam o DNA. Desta forma, é possível compreender que a atividade da enzima *NAT-2* também determina a progressão do CCR. Sabe-se também que aqueles com fenótipo de acetiladores rápidos da *NAT-2* foram associados a níveis mais altos de aductos de DNA quando comparados àqueles com um fenótipo de acetilação mais lenta. O genótipo mais suscetível será aquele que seja metabolizador rápido em *CYP1A1* e *CYP1A2* e ainda acetilador rápido na *NAT-2*. No entanto, mais estudos são necessários para reforçar a conclusão anterior (107).

**Figura 7.1.** Via de metabolização das amins heterocíclicas até à formação de aductos no DNA e iniciação do CCR. Adaptado de (107).



As vias de reparação por excisão de nucleotídeos (NER) também estão associadas ao risco de CCR e podem interferir na associação entre carne vermelha bem passada e risco de CCR, mas os dados disponíveis não se consideram estatisticamente significativos (107).

O mecanismo mais bem estudado envolve o ferro heme, que é convertido no cólon em fator heme citotóxico, danificando as células epiteliais superficiais e induzindo a hiperproliferação epitelial reativa. A abundância de bactérias degradadoras de mucina, como *Akkermansia muciniphila*, e bactérias redutoras de sulfato aumenta esses efeitos. O dano é impulsionado pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas pelo ferro heme, que favorece fenómenos oxidativos do DNA, proteínas e lípidos (108).

Em modelos animais, o ferro heme, demonstrou capacidade de inibir a apoptose e esfoliação das células epiteliais do cólon, fornecendo um mecanismo adicional que contribui para a carcinogênese. Também aumenta a produção de N-nitrosaminas, sintetizadas pela microbiota intestinal a partir dos nitritos, que são compostos carcinogénicos particularmente ativos. A carne processada ainda é frequentemente suplementada com nitritos para favorecer a preservação. Além disso, a hemoglobina e a mioglobina reagem diretamente com os nitritos, formando N-nitroso-hemoglobina e N-nitroso-mioglobina, possivelmente explicando o efeito dose-dependente da carne vermelha (108).

A *International Agency for Research on Cancer (IARC)* classificou a carne processada como carcinogénica para humanos (Grupo 1) e a carne vermelha como provavelmente carcinogénica (Grupo 2A), com base em evidência robusta (109).

### **7.1.2 Alimentos ultraprocessados**

O consumo global de alimentos ultraprocessados aumentou nos últimos anos, levando a preocupações generalizadas sobre as consequências deste fenómeno para a saúde. Estes produtos alimentícios são muitas vezes enriquecidos com aditivos, conservantes e aromatizantes e exemplos dos mesmos são os refrigerantes, doces, batatas fritas e refeições pré-feitas. Estes alimentos são geralmente ricos em calorias, açúcares adicionados e gorduras trans e pobres em nutrientes essenciais, como fibras, vitaminas e minerais. O seu alto teor energético pode conduzir para casos de excesso de peso e de obesidade, aumentando o risco de cancro do cólon, especialmente em jovens adultos. Estes alimentos alteram negativamente o microbioma intestinal e promovem inflamação crónica de baixo grau (110,111).

## 7.2 Influência dos padrões alimentares

### 7.2.1 Dieta ocidental

Em países com padrão alimentar ocidental tais como os EUA, Canadá, norte da Europa, verifica-se elevado consumo de carnes processadas, gorduras saturadas, açúcar refinado e alimentos ultraprocessados e baixo teor de fibras, cálcio e vitamina D. Este perfil alimentar está fortemente correlacionado com um aumento da incidência de CCR, devido à inflamação crónica, stress oxidativo, disbiose intestinal e hiperinsulinemia. O estado de inflamação crónica decorre da ativação de *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB) e da via de sinalização *Janus Kinases/Signal Transducers and Activators of Transcription* (JAK/STAT3/5), com o recrutamento de macrófagos e aumento de citocinas pró-inflamatórias; O stress oxidativo ocorre da indução de *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (NRF2) e produção de espécies reativas e lesões genómicas. A disbiose consiste em alterações na composição da microbiota e no aumento de ácidos biliares secundários e outros compostos que danificam o epitélio e promovem carcinogénese. Já a resistência à insulina e o aumento dos níveis de leptina, comum na obesidade, estimulam vias de proliferação como *Phosphoinositide 3-kinase/Protein Kinase B* (PI3K/AKT) e estimulam processo de transição epitelial-mesenquimal (EMT) (112–114).

Meta-análises indicam que o padrão de alimentação ocidental está associado a aumento da probabilidade de desenvolvimento de CCR (*Odds ratio* (OR)  $\approx 1,40$ ), comparado com padrões saudáveis. Por outro lado, padrões alimentares saudáveis, com alto consumo de frutas, vegetais e cereais integrais, reduzem esse risco (OR  $\approx 0,75$ ) (115).

### 7.2.2 Dieta Mediterrânica

A adesão à dieta mediterrânica, natural de países como Portugal, Espanha, Itália e Grécia, que é caracterizada pelo consumo elevado de frutas, vegetais, cereais integrais, azeite, peixe fresco e leguminosas, com consumo moderado de vinho e baixo de carnes vermelhas, tem sido consistentemente associada a menor incidência de CCR. Os seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e de modulação da microbiota intestinal sublinham o seu potencial preventivo (116).

Dietas vegetarianas e veganas, ricas em fibra, fitoquímicos e antioxidantes, demonstram associação com risco reduzido de CCR. O elevado aporte de polifenóis, carotenóides e compostos fenólicos reforça a proteção contra o dano oxidativo ao DNA e a inflamação (117).

Existem seis polifenóis da dieta mediterrânica e em dietas vegetarianas e vegans, com reconhecido potencial anti-tumoral, nomeadamente a apigenina (presente na camomila, aipo, salsa), curcumina (da cúrcuma), epigallocatequina galato (do chá verde), a quercetina (uvas, cebolas, maçãs, brócolos), o resveratrol (uvas, vinho tinto, amendoins) e a rutina (uvas vermelhas, maçãs, cebolas). Estes polifenóis sofrem biotransformações significativas no trato gastrointestinal, principalmente devido à ação da microbiota intestinal, que os converte em metabolitos mais simples e ativos. O efeito metabólico local no cólon e a recirculação entero-hepática contribuem para o aumento da sua biodisponibilidade e para a sua eficácia anti-tumoral, em que por exemplo a curcumina suprime a expressão da cicloxigenase 2 (COX-2) e do NF- $\kappa$ B, regulando a apoptose e a proliferação celular, o resveratrol inibe a atividade da cicloxigenase 1 (COX-1) e induz apoptose via ativação de p53, a quercetina interfere com a progressão do ciclo celular e modula a microbiota, a epigallocatequina galato modula positivamente a flora intestinal, inibe a  $\beta$ -catenina e a apigenina regula negativamente a via *Wnt* e aumenta a expressão de p21 e p53 (117).

O azeite, especialmente o azeite virgem extra, constitui a principal fonte de gordura da dieta mediterrânica e destaca-se pelo seu elevado teor em ácidos gordos monoinsaturados (principalmente o ácido oleico) e compostos fenólicos bioativos, como o hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína, lignanos e flavonoides. A combinação destes componentes confere ao azeite propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e quimiopreventivas, as quais são particularmente relevantes na prevenção de CCR (118).

O ácido oleico contribui para a estabilidade oxidativa do azeite mesmo a altas temperaturas, reduzindo a formação de compostos pro-carcinogénicos, como as aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos gerados durante a cozedura a altas temperaturas. Paralelamente, os compostos fenólicos exercem um papel preponderante na modulação da inflamação e na diminuição do stress oxidativo, através da inibição de vias de sinalização pró-inflamatórias (como o NF- $\kappa$ B) e da redução da produção de ROS. Por exemplo, o hidroxitirosol têm ainda um efeito sobre a microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias benéficas produtoras de ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), como o butirato, conhecido pelas suas propriedades anti tumorais no cólon (118).

Têm sido estudados os efeitos de outros estilos de dieta alimentar no desenvolvimento e progressão do CCR para além dos anteriormente mencionados, nomeadamente da dieta

cetogénica, da dieta para controlo da hipertensão arterial e o efeito do jejum. No Quadro 7.1, é apresentado o impacto de diferentes padrões alimentares no CCR, com descrição dos mecanismos subjacentes aos efeitos sobre o CCR, e as limitações associadas.

**Quadro 7.1.** O impacto de diferentes padrões alimentares no CCR. Adaptado de (119).

<b>Padrão alimentar</b>	<b>Componentes alimentares característicos</b>	<b>Papel no CCR</b>	<b>Mecanismos subjacentes aos efeitos sobre o CCR</b>
Dieta ocidental	Elevada ingestão de carne processada, açúcar refinado e laticínios e baixa ingestão de fibras. (120)	Aumenta o risco	Aumenta a oxidação de ácidos gordos e aumenta os ácidos biliares fecais e circulantes; promove a metilação do DNA tecidual (121,122); promove a proliferação e atividade de <i>espécies de Bilophila, Clostridium e E. coli</i> (123,124).
A dieta mediterrânea	Grande variedade de vegetais, azeite e ingestão de peixes, laticínios, carne vermelha e vinho tinto (118)	Diminui o risco	Atua sinergicamente na prevenção da stress oxidativo; modula múltiplas vias de sinalização; aumenta a frequência e o volume dos movimentos intestinais, aumentando a saúde intestinal (125,126).
A dieta cetogénica	Uma dieta rica em gordura e pobre em hidratos de carbono e com proteínas e calorias adequadas (127)	Indeterminado	Reduz a produção de ROS e os níveis circulantes de insulina e fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1); melhora a resposta imune do tumor; altera a expressão génica e inibe a proliferação celular (128,129). Os dados sobre os efeitos na microbiota são escassos.
A dieta DASH	Dieta rica em frutas, vegetais e nozes; quantidades moderadas de laticínios com baixo teor de gordura e redução do sódio da dieta (130)	Diminui o risco	Aumenta a produção de ácidos gordos de cadeia curta, nomeadamente o butirato; influencia múltiplas vias intracelulares; restaura o equilíbrio microecológico intestinal (131–134). Existem ainda pouco estudos dos efeitos da baixa ingestão de sódio no CCR.
Jejum	O jejum é um padrão alimentar que envolve abstinência completa de alimentos ou ingestão calórica restrita por um período (135)	Diminui o risco	Muda as células cancerígenas de um estado proliferativo ativo para um estado de ciclo lento; aumenta a expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de genes pró-apoptóticos e diminui a expressão de mRNA de genes antiapoptóticos; aumenta a expressão de <i>Glucose Transporter</i> (GLUT) e melhora a sobrevivência celular em condições de baixa glicose (135–137).

Abreviaturas: CCR, cancro colorretal; DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; GLUT, transportador de glicose; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1; ROS, espécies reativas de oxigénio; SCFA, ácidos gordos de cadeia curta.

### 7.3 Alimentos associados a uma diminuição do risco

#### 7.3.1 Consumo de fibra alimentares suplementação com butirato

A ingestão de fibras dietéticas está robustamente associada com a redução do risco de desenvolvimento de CCR. Uma meta-análise prospetiva demonstrou que cada acréscimo de 10 g/dia no consumo total de fibra reduz o risco de CCR em cerca de 10% (RR  $\approx$  0,90; IC 95% 0,86-0,94). Em particular, fibras provenientes de cereais e grãos integrais evidenciaram proteção consistente, com efeitos superiores aos observados para as fibras de frutas e vegetais. A ingestão correta de fibras para adultos é de 30 a 35 g por dia para homens e 25 a 32 g por dia para mulheres, traz benefícios para o microbioma intestinal e a saúde metabólica, além de reduzir doenças cardiovasculares e o risco de cancro do cólon (138,139).

Uma das classificações das fibras alimentares, apresentada no Quadro 7.2, é baseada em sua solubilidade em água. As fibras solúveis podem ser encontradas em vegetais e frutas, enquanto os cereais são fontes de fibras insolúveis. A microbiota intestinal atua na fibra alimentar com fermentação, sendo as fibras solúveis fermentam mais rapidamente do que as fibras insolúveis (139,140).

**Quadro 7.2.** Classificação das fibras em solúveis e insolúveis em água. Adaptado de (141).

<b>Fibras solúveis</b>	<b>Fibras insolúveis</b>
Encontrado em vegetais e frutas	Encontrado em cereais
Dissolve-se em água e fluidos gastrointestinais quando entra no estômago e intestinos. É digerida por bactérias no intestino, libertando gases e algumas calorias. Associada à menor absorção de colesterol e redução do risco de doenças cardiovasculares.	Permanece praticamente inalterado à medida que se move pelo trato digestivo. Por não ser digerida, a fibra insolúvel não é fonte de calorias. Acelera os movimentos intestinais, previne a obstipação e mais associada a efeitos protetores na saúde intestinal.
Fermentação rápida	Fermentação lenta

A suplementação com a fibra insolúvel da casca de *Plantago ovata* (*Psyllium*) tem sido associada a uma redução significativa no risco de CCR, conforme demonstrado por diversos estudos clínicos e experimentais. Um dos estudos mais relevantes é o ensaio clínico prospectivo conduzido por *Citronberg et al.*, no qual se avaliou, ao longo de oito anos, a associação entre o uso de laxantes fibrosos e não fibrosos e a incidência de CCR. Os resultados mostraram que o uso de laxantes não fibrosos estava associado a um aumento do risco de CCR, enquanto os laxantes como o *Psyllium* demonstraram um efeito protetor. Adicionalmente, Jacobs e White verificaram que todos os laxantes comerciais, à exceção dos compostos por fibras, estavam associados a um maior risco de CCR (142–144).

Os mecanismos fisiológicos através dos quais o *psyllium* exerce o seu efeito protetor consiste em que a fibra reduz os mediadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$  e o óxido nítrico (NO). O *psyllium* aumenta o peso das fezes, acelera o trânsito intestinal e diminui a concentração de agentes carcinogénicos no lúmen do cólon. Este efeito é alcançado pela sua capacidade de formar uma estrutura semelhante a mucogel quando hidratado, que tem a capacidade de diluir e sequestrar compostos tóxicos. Além disso, o *psyllium* inibe a atividade da enzima bacteriana  $\beta$ -glucuronidase, enzima que é responsável pela reativação de agentes carcinogénicos conjugados (142). Com base na literatura clínica, a dose mais frequentemente recomendada de *psyllium* com efeito terapêutico situa-se entre 10 a 15 g por dia, dividida em três administrações antes das principais refeições, o que reforça a viabilidade da sua integração na prevenção dietética do CCR (142).

Outro aspeto relevante acerca do papel das fibras como efeito protetor do CCR é a sua contribuição para a produção de ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), especialmente o butirato, através da fermentação pelas bactérias do cólon. O butirato reduz a mutagenicidade fecal (presença de substâncias nas fezes que têm a capacidade de causar mutações no material genético), promove a diferenciação celular, induz apoptose e inibe a proliferação de células epiteliais colónicas, especialmente no cólon distal (frequentemente afetada por adenocarcinomas colorretais), devido a atuar como um inibidor da histona desacetilase (HDAC) (141,142).

Em meta-análise, concentrações fecais de SCFAs foram significativamente inferiores em indivíduos com risco elevado de CCR (Diferença Média Padronizada (SMD)  $\approx$  2,02). (145).

A suplementação oral de butirato, já disponível em Portugal, geralmente na forma de sal de sódio de ácido butírico (*sodium butyrate*, NaB), tem sido investigada como estratégia preventiva e coadjuvante no tratamento do cancro colorretal (CCR). Embora ensaios clínicos específicos em Portugal sejam ainda escassos, estudos internacionais com butirilação de amido resistente em doentes com polipose adenomatosa familiar (PAF) demonstraram que a suplementação direta de butirato ao cólon pode modular a expressão génica na mucosa colónica e reduzir a formação de adenomas pré-neoplásicos. A posologia mais estudada situa-se num consumo diário equivalente a cerca 0,3 g de NaB, administrado ao longo de pelo menos 3 meses. Em ensaios com NaB, realizados em modelos humanos e animais, ocorreu a indução de apoptose em células tumorais, inibição das histonas desacetilases (HDAC), ativação do recetor *G protein-coupled receptor 109a* (GPR109a), aumento da expressão de genes supressores como p16 e inibição de vias oncogénicas como PI3K/AKT e MAPK, além de potenciar a eficácia da quimioterapia com 5-fluorouracilo (5-FU) (146–149).

### 7.3.2 Consumo de peixe

O consumo regular de peixe, especialmente de peixe rico em ácidos gordos ómega-3, tais como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), tem sido associado a uma ligeira redução do risco de CCR. Uma meta-análise revelou que a categoria com maior consumo de peixe apresentou um risco relativo de 0,94 (IC 95%: 0,89–0,99) em comparação com a categoria de menor consumo e que cada aumento de 50 g/dia de peixe refletiu-se numa diminuição adicional de 4% no risco de CCR (RR 0.96, IC 95% 0.92–0.99) (150,151).

Os ácidos gordos ómega-3 oriundos do peixe exercem efeitos anti-inflamatórios ao competirem com os ácidos araquidónicos derivados do ómega-6, reduzindo a produção de eicosanoides pró-inflamatórios como a prostaglandina E2. Adicionalmente, retardam a progressão da carcinogénese colónica por inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2) e através de efeitos imunomoduladores em tumores caracterizados por alta infiltração de linfócitos. Assim sendo, sustenta-se a recomendação de incluir peixe nas dietas de prevenção primária do CCR (152–155).

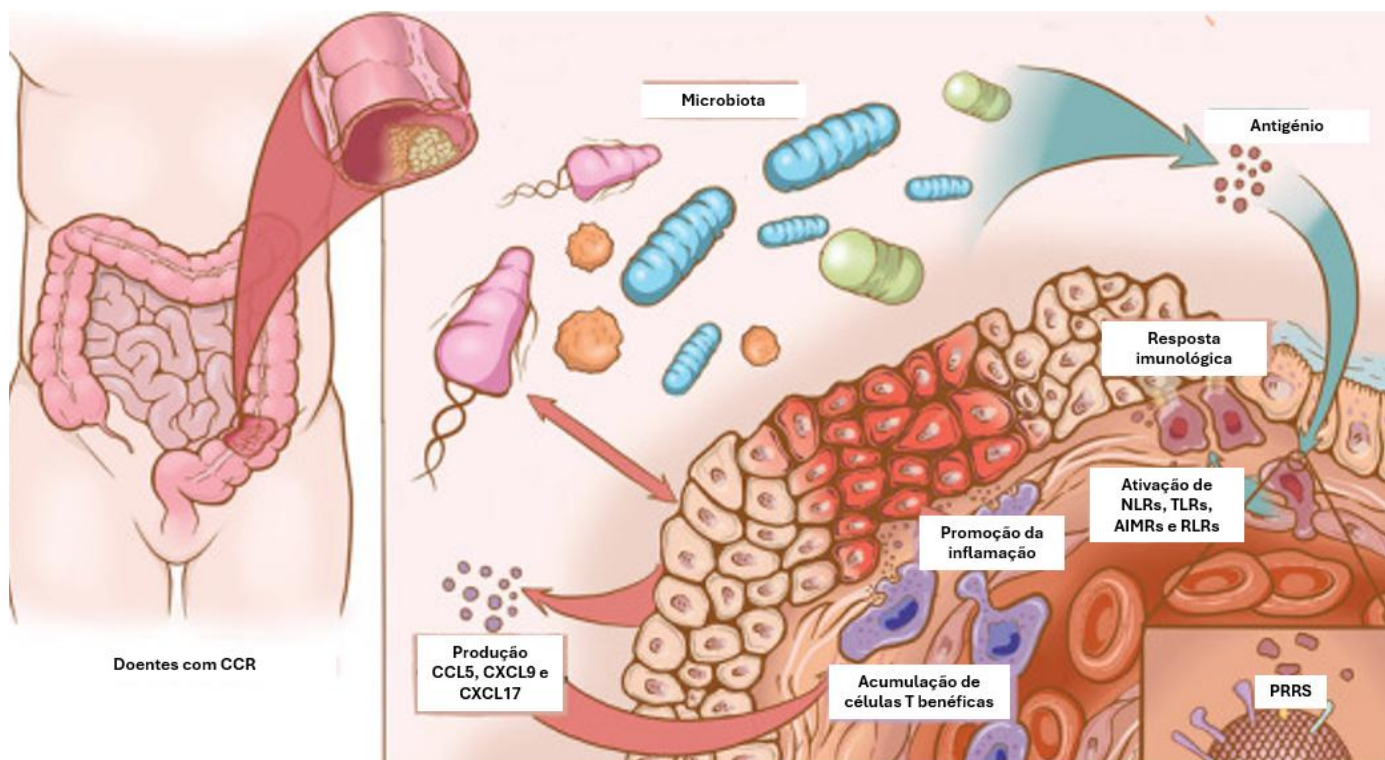
### 7.3.3 Consumo de frutas e vegetais

A ingestão regular de frutas e vegetais ricos em antioxidantes, como vitaminas A, C e E, selênio e diversos flavonoides, desempenha um papel substancial na prevenção do CCR. Estas substâncias, nomeadamente os polifenóis apigenina, curcumina, epigallocatequina galato, a quercetina, o resveratrol e a rutina neutralizam ROS e espécies reativas de azoto (RNS), reduzindo-lhes a capacidade de induzir peroxidação lipídica, lesões no DNA e promover inflamação crónica, todos associados à carcinogénese colónica (117,156).

Em termos de alimentos específicos, os citrinos (laranja, limão) contêm hesperidina e vitamina C, e ainda outros compostos que têm demonstrado capacidade de modulação genética e destoxificação de carcinogénicos, correlacionando-se com menor risco de CCR. Os vegetais crucíferos (brócolos, couve-flor, couve), por sua vez, são ricos em tocoferol (vitamina E) e glucosinolatos que se convertem em isotiocianatos com atividade anti-proliferativa e pró-apoptótica em células pré-neoplásicas. Os vários carotenóides, como  $\beta$ -caroteno, licopeno (do tomate), luteína e zeaxantina têm igualmente sido associados a efeitos protetores através de ação antioxidante e de regulação do ciclo celular, contribuindo para uma menor incidência de neoplasias do trato digestivo, incluindo o CCR (157).

## 7.4 Microbiota

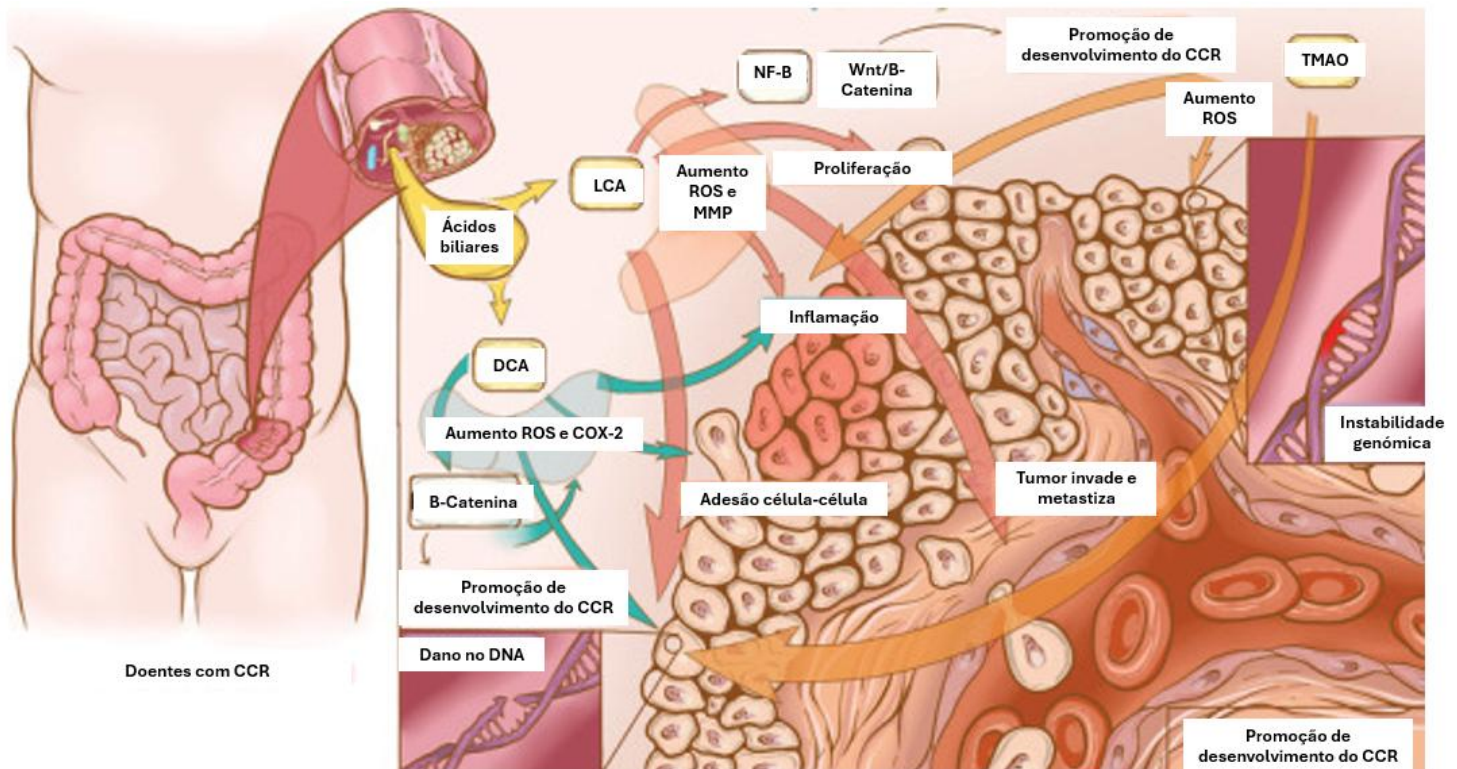
A microbiota intestinal exerce um papel crítico na carcinogénese colorretal, com espécies distintas apresentando efeitos protetores ou nocivos através de mecanismos moleculares bem delineados. Na Figura 7.2, estão ilustrados alguns papéis da microbiota intestinal na progressão do CCR por meio de reações imunológicas, inflamatórias e metabólicas.



**Figura 7.2.** O papel da microbiota intestinal na progressão do CCR por meio de reações imunológicas, inflamatórias e metabólicas. Várias espécies bacterianas no intestino podem induzir o hospedeiro a produzir quimiocinas, incluindo quimiocina (motivo C-C), ligando 5 (CCL5), quimiocina (motivo C-X-C), ligando 9 (CXCL9) e CXCL17. As células tumorais acumulam células T que promovem a inflamação e levam à progressão do CCR. Os antígenos microbianos produzidos pela microbiota intestinal podem ativar a sinalização por meio de vários recetores, incluindo o recetor *NOD-like* (NLR), o recetor *RIG-I-like* (RLR), o recetor *toll like* (TLR) e recetor *Absent In Melanoma 2* (AIMR), que estimulam a resposta imune. Adaptado de (158).

As espécies protetoras, como *Faecalibacterium prausnitzii* produzem ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), especialmente butirato, já abordado anteriormente, fonte energética para colonócitos e que reforça a integridade da barreira epitelial e exerce efeitos anti-inflamatórios ao modular vias como NF- $\kappa$ B e estimular citocinas reguladoras como IL-1. O butirato também induz apoptose e inibe a proliferação das células epiteliais do cólon. Também as *Bifidobactérias* e *Lactobacillus* são descritas como potencialmente protetores, pois atuam como barreiras a eventos inflamatórios e alterações no ambiente colónico (147,149,159,160).

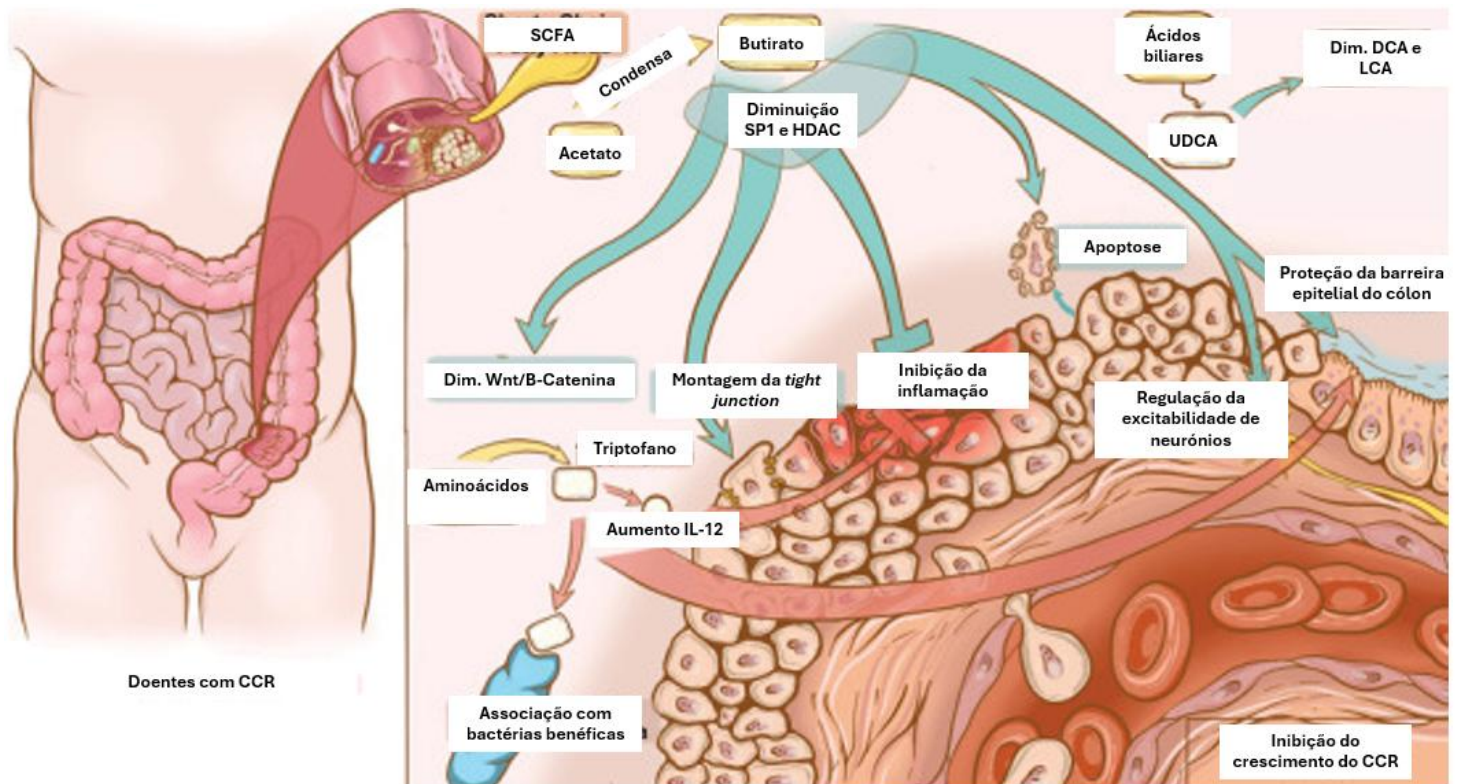
Na Figura 7.3, estão representados os efeitos dos metabolitos da microbiota intestinal no CCR, nomeadamente vários ácidos biliares (por exemplo, ácido deoxicólico (DCA) e ácido litocólico (LCA)) e óxido de trimetilamina (TMAO).



**Figura 7.3.** Efeitos dos metabolitos da microbiota intestinal no CCR. Metabolitos, incluindo ácidos biliares como por exemplo, DCA e LCA e TMAO promovem o desenvolvimento de CCR, assim aumentando a proliferação de células cancerígenas, aumentando o dano no DNA, aumentando a invasão e metástase do tumor, reduzindo a adesão célula-célula e promovendo a instabilidade genômica. Adaptado de (158).

Por outro lado, espécies potencialmente carcinogénicas, como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica (*ETBF*) e *E. coli* com o gene *pks+*, estão associadas a maior risco de desenvolvimento de CCR. *F. nucleatum* está frequentemente enriquecida em tecidos tumorais e promove inflamação local, modulação imune com supressão de linfócitos T citotóxicos e resistência à quimioterapia, estando associada a um mau prognóstico no CCR metastático e pode ser considerado um biomarcador potencial para prever o prognóstico em pacientes com cancro do cólon proximal. O *ETBF* induz inflamação crónica mediada pela enzima espermina oxidase e produção de espécies reativas de oxigénio, enquanto *E. coli pks+* produz colibactina, que é um agente mutagénico capaz de danificar o DNA epitelial e promover instabilidade genómica (161–164).

Na Figura 7.4, estão esquematizados os papéis protetores dos metabolitos, incluindo ácidos biliares como ácido ursodesoxicólico (UDCA), SCFAs, butirato, e aminoácidos da microbiota intestinal contra o CCR.



**Figura 7.4.** Papéis protetores dos metabolitos da microbiota intestinal contra o CCR. Metabólitos, incluindo ácidos biliares, como ácido ursodesoxicólico (UDCA), SCFAs, butirato, e aminoácidos, desempenham um papel protetor ao formar uma *tight junction*, ao inibir a inflamação, promover a apoptose das células cancerígenas e proteger as barreiras epiteliais do cólon, para inibir o crescimento do CCR. Adaptado de (158).

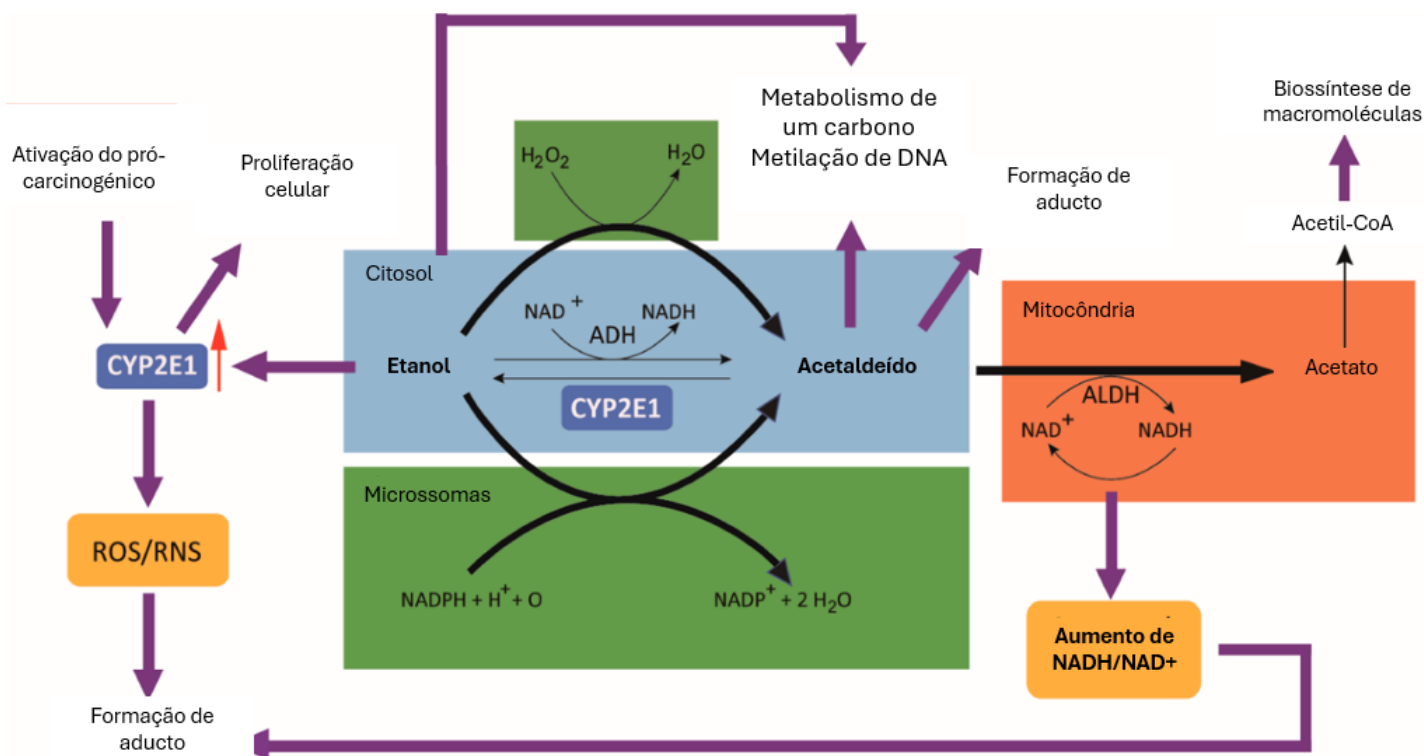
A dissociação entre equilíbrio microbiano e estados de disbiose, caracterizada pela diminuição das bactérias produtoras de SCFAs e pelo aumento de agentes patogénicos pró-inflamatórios, favorece a inflamação crónica, stress oxidativo, disrupção da barreira intestinal e evolução de adenomas até ao estado de carcinoma colorretal (159,160).

## 7.5 Influência de outros estilos de vida

### 7.5.1 Ingestão de álcool

O consumo de álcool, mesmo em quantidades moderadas, tem sido consistentemente associado a um aumento significativo do risco de CCR. Meta-análises indicam que cada aumento de 10 g por dia de álcool (aproximadamente um copo) eleva o risco de CCR em cerca de 5–8 %. Outros estudos mais recentes confirmam que o consumo leve a moderado com 1 a 2 copos por dia está associado a riscos aumentados, especialmente em homens (*Hazard ratio* (HR)  $\approx$  1,19–1,38) (165,166).

A causalidade da associação entre álcool e o desenvolvimento de CCR está bem estabelecida. O etanol é metabolizado em acetaldeído, uma molécula que pode causar danos diretos ao DNA, inibir a reparação genómica e alterar o padrão de metilação do DNA através da disrupção do metabolismo do folato e da atividade da DNA metiltransferase (DNMT). Para além disso, o consumo crónico de álcool induz stress oxidativo, inflamação crónica, potenciando a peroxidação lipídica e a formação de aductos mutagénicos (167–169). Na Figura 7.5, estão explicitados o metabolismo de álcool e as suas ações diretas e indiretas no cancro colorretal.



**Figura 7.5.** Papel do etanol e o seu metabolismo na carcinogênese colorretal. O etanol é metabolizado em acetaldeído pelo álcool desidrogenase (ADH), *citocromo P450E1 (CYP2E1)* e catalase. O acetaldeído é oxidado em acetato principalmente pelo aldeído desidrogenases (ALDH). O acetaldeído promove o aumento de ROS/RNS e a formação de aductos de DNA e proteínas, que contribuem para a iniciação e promoção do CCR. Também modula o metabolismo de um carbono e afeta a metilação do DNA. O acetato contribui para o aumento de acetil coenzima A (acetil-CoA) em células cancerígenas hipóxicas e, assim, sustenta a síntese de macromoléculas necessárias para o crescimento do tumor. A oxidação do etanol pelo *CYP2E1* gera ROS/RNS e, portanto, aumenta a produção de DNA e aductos proteicos. A seta vermelha indica a indução da expressão do *CYP2E1* pelo etanol e a ativação de prócarcinogênicos. Adaptado de (168).

Desta forma, a evidência sustenta a classificação das bebidas alcoólicas como carcinogênicas para humanos (Grupo 1, IARC) e estratégias preventivas do desenvolvimento de CCR devem evitá-lo (170).

## 7.5.2 Tabagismo

O consumo de tabaco está associado a um aumento modesto, mas consistente, do risco de CCR, especialmente nos casos associados ao fenótipo serrilhado, à instabilidade microssatélite (MSI) e no CCR *high-CIMP*. Uma meta-análise de 106 estudos observacionais estimou que o risco de desenvolver CCR aumentou entre os fumadores em comparação com aqueles que nunca fumaram ( $HR = 1,18$ , IC 95% = 1,11–1,25). O risco de morrer de CCR é aumentado entre os fumadores em comparação com os nunca fumadores (171,172).

As substâncias carcinogénicas contidas no fumo do cigarro, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas heterocíclicas, entre outros, causam mutações no DNA por meio de enzimas metabolizadoras de carcinogénicos. Em comparação com nunca fumadores, também houve um risco aumentado de mortalidade com CCR entre ex-fumadores e fumadores atuais em 15% e 40%, respetivamente. Um aumento no consumo de cigarro de 1 maço (ou 20 cigarros) por dia aumentou o risco e a mortalidade de CCR para 17% e 40%, respetivamente, em uma relação dose-resposta. Portanto, a cessação do tabagismo deve ser fortemente encorajada para todos os pacientes, mas particularmente de alto risco para pacientes com CCR (173,174).

O estudo conduzido por *Fu et al.* investigou a interação entre o tabagismo e variantes genéticas em enzimas metabolizadoras de carcinogénicos do tabaco no risco de desenvolvimento de pólipos colorretais. Foram analisados 21 polimorfismos funcionais em genes das fases I e II do metabolismo dos carcinogénicos e a pontuação de risco genético foi atribuída com base no número de alelos de risco presentes, que refletem uma maior ativação ou menor destoxificação de carcinogénicos. Os indivíduos com pontuações mais altas ( $\geq 14$ ) tinham mais variantes associadas a maior ativação metabólica de carcinogénicos (ex. variantes em *CYP1A2* e no epóxido hidrolase 1 (*EPHX1*)) e a menor capacidade de destoxificação (ex. deleções em *Glutathione S-transferase Mu 1* (*GSTM1*) e *Glutathione S-transferase Theta 1* (*GSTT1*), e variantes de elevada atividade em *NAT-2*) (173).

A associação entre tabagismo e CCR é mais acentuada em tumores com características moleculares específicas tais como o fenótipo *CIMP-high* com um risco relativo (RR) de 1,42, em fenótipos com mutações em *BRAF* com um RR 1,63, fenótipo *MSI-high* com um RR 1,56, enquanto tumores com mutações em *KRAS* com um RR 1,04 ou indivíduos com TP53-mutado com um RR 1,13 não apresentam risco elevado relacionado com o tabaco (175).

### 7.5.3 Excesso de peso/obesidade e o sedentarismo

O ganho de peso, que pode eventualmente contribuir para o desenvolvimento da obesidade, caracterizado por um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ , ocorre quando a ingestão de energia excede as necessidades energéticas calóricas das necessidades metabólicas e do gasto energético físico. A prevalência de excesso de peso com IMC  $\geq 25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  e obesidade em adultos é de 39% e 13%, respetivamente (176).

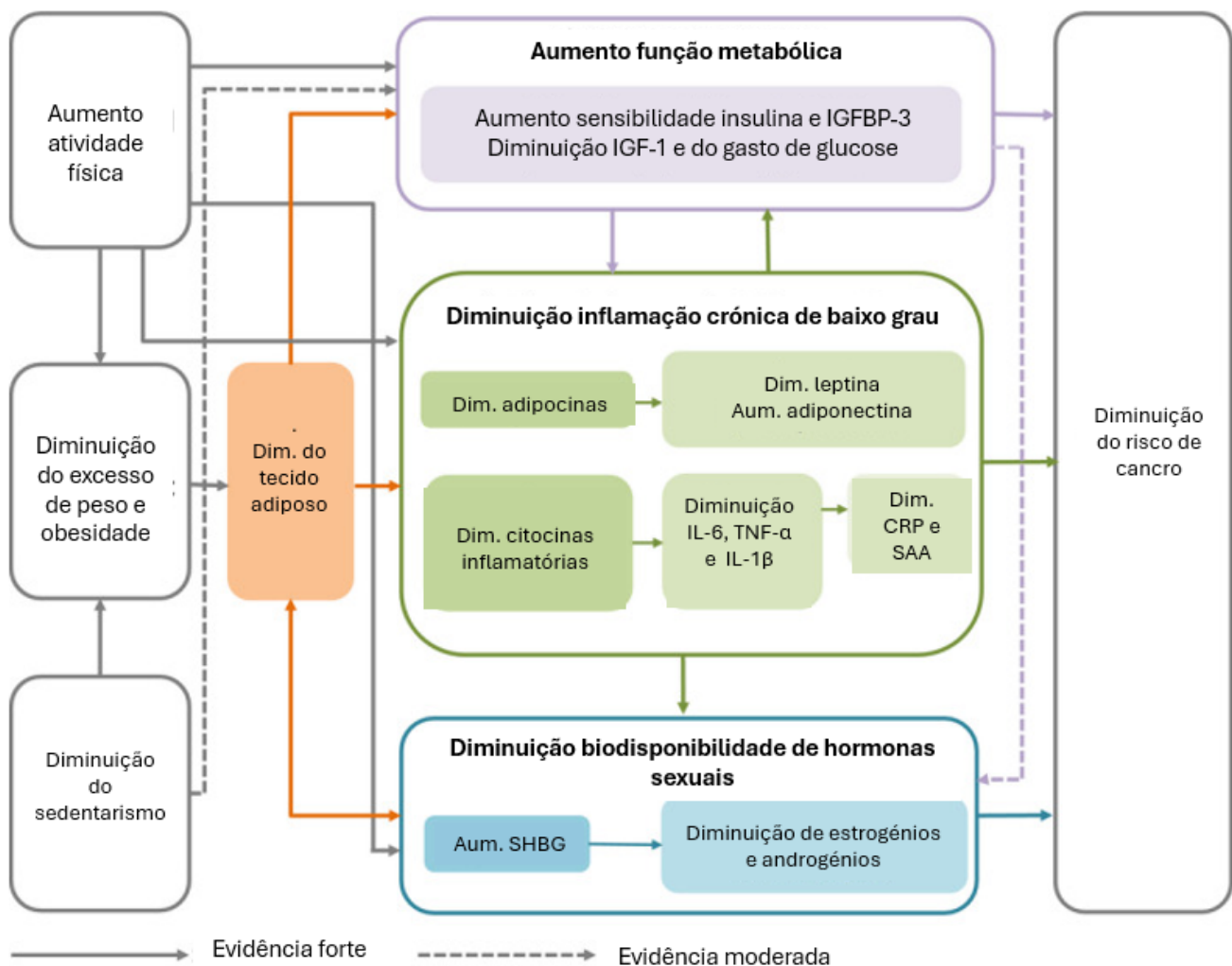
A obesidade e o excesso de peso representam fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de CCR. A *IARC* estabeleceu que há evidências convincentes de que o excesso de gordura corporal está associado a um risco aumentado de pelo menos 13 tipos diferentes de cancro, incluindo o colorretal. Numerosos estudos sugerem uma forte correlação entre o excesso de peso corporal e o aumento do risco de CCR, mas a quantificação abrangente por meio de análise combinada permanece limitada. Uma meta-análise recente envolvendo 66 estudos demonstrou que indivíduos obesos apresentam risco significativamente maior (*HR* de 1,36, IC 95% = 1,24-1,48) de CCR em comparação com aqueles de peso normal, com tendência mais acentuada em homens (*HR* de 1,57 para homens e 1,25 para mulheres) e em faixas etárias mais avançadas (177,178).

Além disto, também o ganho de peso na idade adulta, em média de 15 kg, foi associado a um aumento de 4 % (IC 95%: 2%-5%) no risco de CCR por cada 5 kg ganhos (179).

Por outro lado, a atividade física desempenha um papel protetor independente do peso corporal. Um estudo de coorte europeu mostrou que níveis elevados de atividade física com  $\geq 91$  equivalente metabólico da tarefa (MET) h/semana reduzem o risco de CCR em cerca de 25 % (RR  $\approx 0,75$ ), efeito parcialmente mediado pela redução da circunferência abdominal (17 %), níveis de leptina circulante livre (15 %) e níveis séricos de 5-hidroxivitamina D (30 %). Assim, promover a atividade física, principalmente ao ar livre, e manter a saúde metabólica e os níveis adequados de vitamina D podem representar uma estratégia promissora para a prevenção do CCR (180).

A obesidade e o comportamento sedentário influenciam o risco de desenvolvimento de cancro, através de mecanismos biológicos interligados ainda não completamente compreendidos. As principais vias propostas envolvem a manutenção do peso corporal saudável, a regulação do metabolismo energético, a diminuição da inflamação crónica de baixo grau e a modulação de hormonas como os estrogénios. A evidência atual sugere que a promoção da atividade física e a redução do tempo sedentário podem oferecer benefícios protetores contra

o crescimento do tumor, mesmo independentemente da quantidade de gordura corporal total. O acúmulo de gordura em tecidos não adiposos (gordura ectópica), como fígado ou pâncreas, é particularmente preocupante porque compromete a função celular e está associado a um risco aumentado de doenças crônicas, incluindo o cancro (181). Na Figura 7.6. estão representados os mecanismos biológicos que ligam inatividade física, comportamento sedentário e obesidade ao risco de desenvolvimento de cancro, inclusive o CCR.



**Figura 7.6.** Mecanismos biológicos hipotéticos que ligam atividade física, excesso de gordura corporal e comportamento sedentário ao risco de desenvolvimento de cancro. Abreviaturas: IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina-1; IGFBP-3, proteína 3 de ligação ao fator de crescimento da insulina; IL-6, interleucina-6; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , interleucina-1 $\beta$ ; CRP, proteína C-reativa; SAA, amiloide A sérico; SHBG, globulina de ligação a hormonas sexuais.

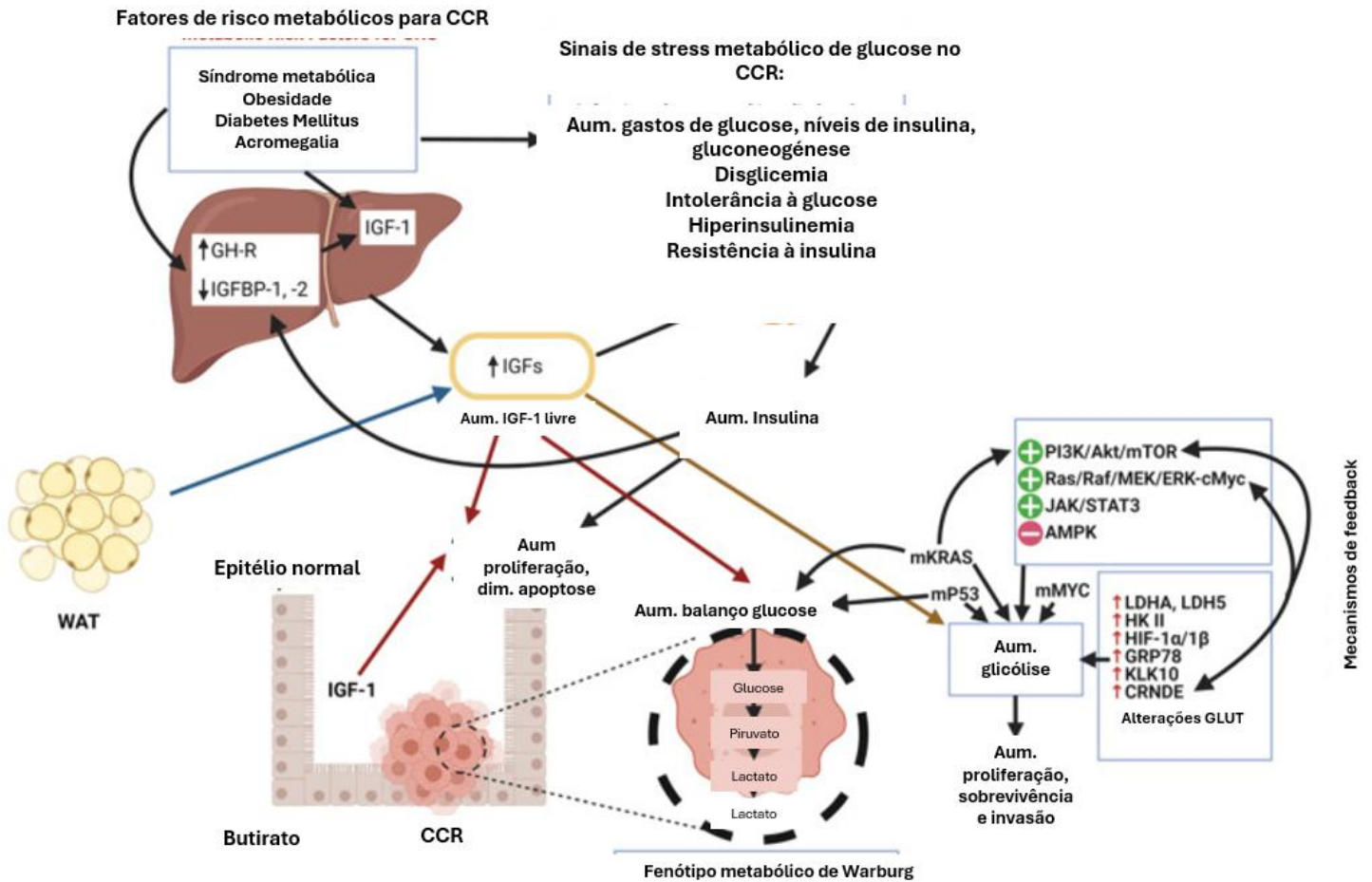
Adaptado de (181).

## 7.6 Função metabólica e insulinoresistência

A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) são hormonas anabólicas que desempenham funções no metabolismo da glicose, na regulação da proliferação, na apoptose celular, na angiogénese, mas também na diminuição dos triglicéridos plasmáticos e regulação do nível de colesterol. A ativação excessiva do eixo insulina/IGF-I e das suas proteínas de ligação (IGFBP-1 a -6) tem sido associada a um maior risco de diversas neoplasias, incluindo o cancro da mama, próstata e colorretal. Deste modo, a obesidade visceral promove resistência à insulina, o que induz hiperglicemia e consequentemente hiperinsulinemia. Esta condição leva à redução dos níveis de IGFBP-3, aumentando assim a fração livre de IGF-I, com efeito no desenvolvimento do tumor. Em mulheres pós-menopáusicas, a hiperinsulinemia também contribui para a elevação dos níveis circulantes de estrogénios e androgénios, por via da diminuição da globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG), mecanismo adicional da carcinogénese (181–183).

Fatores do estilo de vida, como a restrição calórica e a atividade física regular, têm demonstrado ser estratégias eficazes na redução do tecido adiposo e na correção de perturbações metabólicas associadas, sendo uma peça-chave na prevenção de vários tipos de cancro. A prática de atividade física mostrou ainda reduzir os níveis plasmáticos de insulina, melhorar a sensibilidade à insulina, otimizar o metabolismo da glicose e modular os níveis de IGF-I e IGFBP-3, embora os resultados de ensaios clínicos não sejam ainda totalmente consistentes (181).

O sistema insulina/IGF-1 exerce um papel determinante no desenvolvimento e progressão do CCR através de mecanismos diretos e indiretos, como ilustrado na Figura 7.7. A atividade direta ocorre por meio da ligação do IGF-1 ao seu recetor IGF1-R, ativando vias de sinalização intracelular como *PI3K/AKT/mTOR* e *RAS/RAF/MEK/ERK*, que promovem a sobrevivência celular, a proliferação mitótica e a inibição da apoptose, características típicas de células cancerígenas. Para além disto, a insulina e o IGF-1 induzem alterações metabólicas no microambiente tumoral, favorecendo a glicólise aeróbica um processo no qual as células cancerígenas utilizam a glicose de forma intensiva mesmo na presença de oxigénio (efeito *Warburg*), facilitando a síntese de macromoléculas essenciais ao crescimento do tumor. Assim, tanto a hiperinsulinemia quanto o aumento da biodisponibilidade de IGF-1, frequentemente observados na obesidade e na resistência à insulina, constituem fatores promotores do crescimento tumoral devido à ativação de processos mitóticos e metabólicos (184).



**Figura 7.7.** Ilustração esquemática do sistema insulina/IGF-1 envolvido no desenvolvimento e progressão do cancro colorretal (CCR) por meio de atividade direta (efeitos mitóticos) e indireta (glicólise aeróbica). Abreviaturas: AMPK - Proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMP); CRNDE - *Colorectal Neoplasia Differentially Expressed*; GLUT - transportador de glicose; GH-R - recetor de hormona do crescimento; GRP78 - proteína 78 regulada por glucose; HIF-1 $\alpha$  - fator de transcrição induzível por hipoxia, subunidade 1 $\alpha$ ; HK II - hexocinase II; IGF-1 - Fator de crescimento semelhante a insulina 1; IGFBP-1;-2 - Proteínas de ligação a -IGF 1,-2; JAK/STAT3 - *Janus Kinases/Signal Transducers and Activators of Transcription*; KLK10 - peptidase relacionada a calicreína; LDHA - lactato desidrogenase A; mKRAS - Gene *KRAS* mutado; mMYC - gene *MYC* mutado; mTP53 - gene da proteína tumoral 53 mutada; PI3K/AKT/mTOR - fosfatidilinositol 3 cinase/AKT/alvo da rapamicina em mamífero; WAT - tecido adiposo branco. Adaptado de (184).

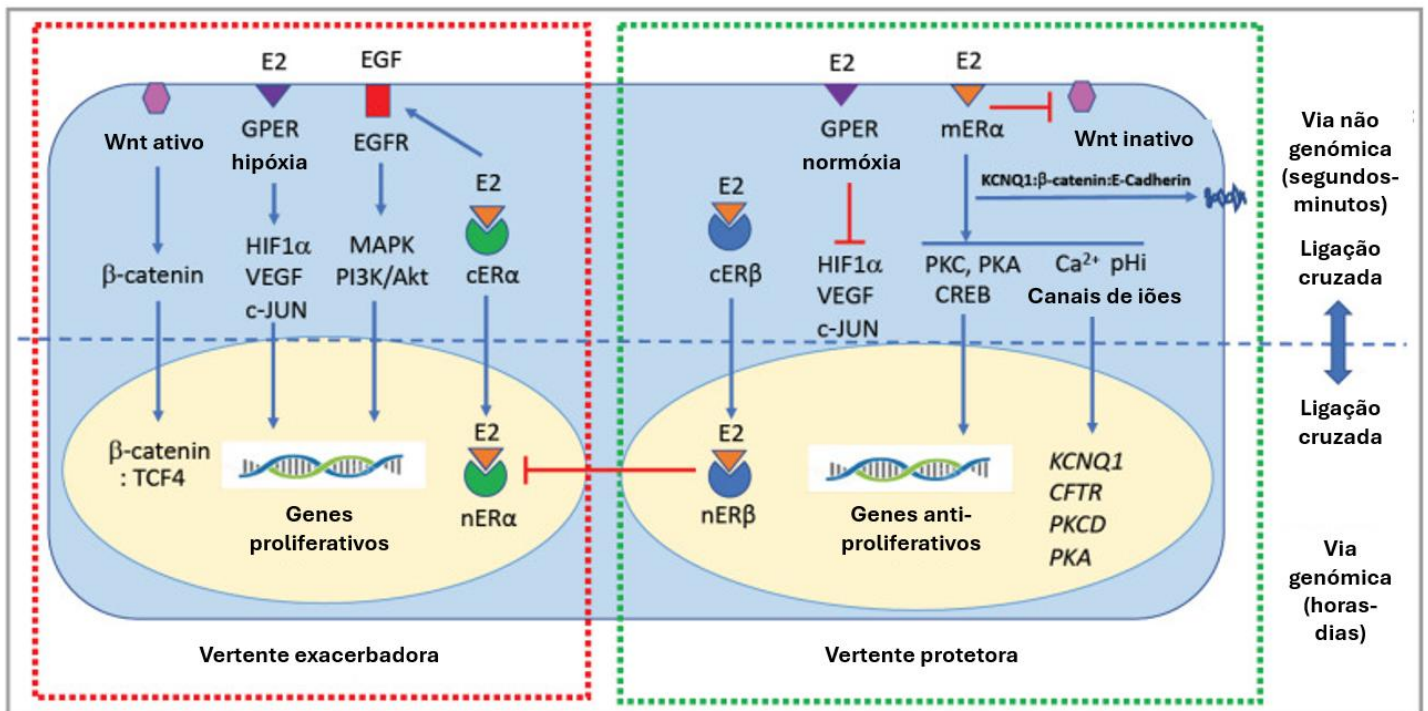
## 7.7 Papel dos estrogénios e androgénios

A investigação epidemiológica mais recente sugere uma implicação relevante das hormonas sexuais, nomeadamente os níveis de testosterona e de globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG), na etiologia do cancro colorretal. Um estudo caso–controlo europeu concluiu que níveis mais altos de SHBG e testosterona foram associados à diminuição do risco de cancro colorretal em homens ( $OR = 0,89$ ; IC 95%, 0,80-0,98 e  $OR = 0,88$ ; IC 95%, 0,80-0,97, respetivamente) (185).

Além disso, revisões recentes destacam que os estrogénios podem fornecer efeito protetor através da modulação da imunidade anti-tumoral, diversidade da microbiota e redução da inflamação por via da sinalização estrogénica ( $ER\beta$ , GPER), contribuindo para menor risco em mulheres. Os recetores nucleares de estrogénios, como  $ER\alpha$  e  $ER\beta$ , ativam cascatas de sinalização intracelular com ligação aos estrogénios, resultando em mudanças importantes no comportamento celular. Os  $ER\alpha$  e  $ER\beta$  são responsáveis pelas ações genómicas dos estrogénios, enquanto o recetor de estrogénios acoplado à proteína G (GPER), regula ações não genómicas rápidas, que levam a alterações secundárias na expressão génica nas células e promove a expressão de oncogenes (186–188). Na Figura 7.8, estão representadas as vias de sinalização genómica e não genómica por estrogénio no CCR, com ênfase no papel protetor e prejudicial que o estrogénio consegue desempenhar.

O  $ER\beta$ , o recetor de estrogénios predominante expresso no epitélio colónico não maligno, tem papéis protetores na carcinogénese do cólon. O  $ER\beta$  pode exercer o efeito antitumoral através da ativação seletiva da sinalização pró-apoptótica, aumentando a reparação do DNA, inibindo a expressão de oncogenes, regulando a progressão do ciclo celular e também alterando o *pool* de micro-RNA e a metilação do DNA (186,188).

Em relação ao microambiente tumoral, os estrogénios diminuem a inflamação intestinal, retrocede a imunossupressão, amplifica a diversidade da microbiota intestinal e a abundância de bactérias comensais e diminui as espécies patogénicas. Pelo contrário, os androgénios contribuem para a disrupção da microecologia intestinal, diminuem a eficácia da imunoterapia e aumentam a inflamação do cólon e o crescimento do tumor. Constata-se assim que o impacto dos estrogénios e dos androgénios está intimamente ligado ao seu recetor, reforçando os papéis duplos destas hormonas na patogénese do CCR (187).



**Figura 7.8.** Vias de sinalização genómica e não genómica de estrogénios (E2) no cancro do cólon. Na via genómica, os estrogénios interagem com os recetores de estrogénios no citosol (cER $\alpha$  e cER $\beta$ ) que se dirigem para o núcleo para ativar (nER $\alpha$ ) ou reprimir (nER $\beta$ ) genes proliferativos de células. O ER $\beta$  também pode inibir a transcrição nuclear do ER $\alpha$ . Os recetores de estrogénios de membrana (mER $\alpha$ ) e o recetor 1 de estrogénios acoplado à proteína G (GPER) sinalizam através de vias não genómicas para ativar proteína cinases, mobilização de cálcio ou pH intracelular, que por sua vez modulam a atividade do canal iónico ou ativam fatores de transcrição como o *Cyclic AMP-response element-binding protein* (CREB) ou o HIF-1 $\alpha$  e VEGF. A ativação do GPER pode ter efeitos duplos na proliferação de células cancerígenas, dependendo dos níveis de oxigénio no microambiente tumoral. Em normóxia, o E2-GPER inibe a transcrição de genes proliferativos de HIF-1 $\alpha$ , VEGF e c-Jun, enquanto na hipóxia o E2-GPER ativa essas vias proliferativas de HIF-1 $\alpha$ . Além disso, as vias proliferativas Wnt/ $\beta$ -catenina podem ser inibidas pelo C-JUN para segurar a  $\beta$ -catenina nas junções aderentes e impedir a translocação nuclear da  $\beta$ -catenina. Abreviaturas: CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; c-Jun - *Cellular Jun oncogene/protein*; CREB - *Cyclic AMP-response Element-Binding protein*; PKA - *Protein Kinase A*; PKC - *Protein Kinase C*; PKCD - *Protein Kinase C delta*; TCF4 - *Transcription Factor 4* Adaptado de (188).

## 7.8 Inflamação crónica de baixo grau

O tecido adiposo, além da sua função de armazenamento energético, atua como um órgão endócrino e imunomodulador ativo, sendo composto principalmente por adipócitos que secretam diversas moléculas bioativas, incluindo adipocinas (como por exemplo a leptina) e

citocinas pró-inflamatórias. No contexto da obesidade, este perfil secretor é alterado, favorecendo um microambiente inflamatório que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do tumor. A leptina, uma adipocina reguladora do apetite e do gasto energético, encontra-se frequentemente elevada em indivíduos obesos, promovendo um estado de hiperleptinemia e resistência à leptina, o que compromete a sinalização ao hipotálamo e estimula a inflamação crónica de baixo grau. No lado oposto, a adiponectina, com propriedades anti-inflamatórias, sensibilizadoras de insulina e indutoras de apoptose, está reduzida em estados de obesidade, devido à sobreprodução de citocinas como o TNF- $\alpha$ . Esta condição, conhecida como hipoadiponectinemia, está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias, incluindo o cancro colorretal. Paralelamente, citocinas inflamatórias como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , produzidas pelo tecido adiposo, elevam os níveis de marcadores sistémicos de inflamação, como a proteína C reativa (CRP) e o amiloide sérico A (SAA), contribuindo para um estado pró-tumoral (181,189).

A atividade física regular e a diminuição do tecido adiposo corporal têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios, independentemente da perda de peso, através da redução dos níveis sistémicos de citocinas pró-inflamatórias e do aumento de biomarcadores anti-inflamatórios. Estes dados reforçam a importância da modificação do estilo de vida, não apenas para o controlo da adiposidade, mas também como estratégia preventiva contra o desenvolvimento de estados inflamatórios persistentes que favorecem a progressão do cancro colorretal (181,190).

## **7.9 Doenças inflamatórias intestinais**

As doenças inflamatórias intestinais (DII), tais como a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU), associam-se a aumento do risco de desenvolvimento de cancro colorretal, embora esse excesso de risco pareça ter diminuído nos últimos anos devido ao avanço da terapêutica anti-inflamatória utilizada e da vigilância endoscópica realizada nestas patologias (191).

Considera-se que o risco de CCR para doentes com DC foi 1,9 vezes superior ao da população geral, enquanto na CU, estudos apontam que o risco seja 2,4 vezes superior (192).

Este facto é baseado no princípio em que a inflamação crónica da mucosa promove uma sequência inflamação-displasia-carcinoma sustentada por recrutamento de células inflamatórias que produzem citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL)-6 e IL-1 $\beta$ , espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, que conduz

em stress oxidativo e posteriormente culminando em proliferação, evasão à apoptose e angiogénese (193).

A disbiose, caracterizada por um desequilíbrio entre a microbiota intestinal benéfica e oportunista e a disfunção da barreira epitelial resultam na perpetuação da inflamação e da carcinogénese. O aumento de alguns grupos específicos de bactérias nocivas, como *Escherichia coli* (*E. coli*) e *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica (*ETBF*), tem sido associado à inflamação tecidual crónica e à libertação de mediadores pró-inflamatórios e carcinogénicos, aumentando a chance de desenvolver CCR em doentes com DII (194).

### **7.10 Aspirina e outros inibidores da ciclo-oxigenase (COX)**

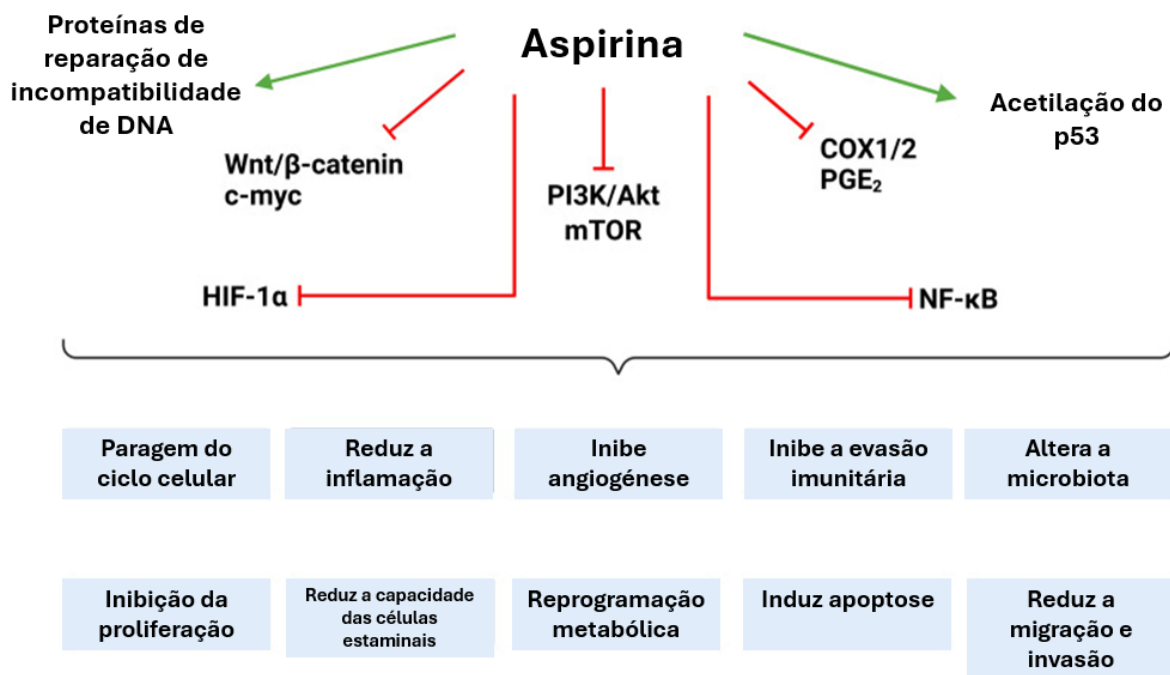
A aspirina (ou ácido acetilsalicílico) é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) usado como analgésico e anti-inflamatório, e utilizado em baixas doses como antiagregante plaquetário em doentes com alto risco de doença cardiovascular. Tal como os outros AINEs, a aspirina inibe as ciclooxigenases (COXs, COX-1 e COX-2), enzimas responsáveis pela formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico. A COX-1 é constitutivamente expressa e importante para a produção do tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), que está envolvido na agregação plaquetária e vasoconstrição. Por outro lado, a COX-2 é indutível e é frequentemente expressa em condições inflamatórias e em hipóxia, onde está envolvida na síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Embora a via COX seja um alvo bem estabelecido da aspirina, existem ações adicionais independentes da COX que tornam a aspirina cada vez mais importante na prevenção e terapia do cancro (195).

O uso regular da aspirina, bem como de outros inibidores da COX-2, tem sido consistentemente associado à redução do risco de desenvolvimento e progressão de CCR. Uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados envolvendo cerca de 92 550 participantes demonstrou que doses elevadas de aspirina (500–1200 mg/dia) reduziram significativamente a incidência de CCR (*OR* 0,69; *IC* 95% 0,50–0,96). Estudos indicam que a toma de 75 a 100 mg/dia confere 10% de redução do risco (sendo algumas vezes não considerado significativo) e 325 mg/dia confere 35% de redução do risco (196,197).

Com base nas evidências recentes, o Grupo de Missão Preventiva dos Estados Unidos apenas recomenda iniciar o uso de aspirina em baixas doses para a prevenção primária de DCV e CCR em adultos entre 50 e 59 anos que tenham um risco de DCV de 10% ou mais em 10 anos, não tenham risco aumentado de hemorragia gastrointestinal, tenham expectativa de vida de mais de 10 anos e estejam dispostos a tomar aspirina em baixas doses diariamente por pelo

menos 10 anos. Já no Reino Unido, a aspirina é recomendada para pacientes com síndrome de Lynch (198,199).

São vários estudos que contribuem para a compreensão dos efeitos anti-tumorais da aspirina no CCR, incluindo a regulação da via *Wnt*, intensificador da cadeia leve do fator nuclear kappa de células B ativadas (*NF-κB*), fator induzível por hipóxia-1α (*HIF-1α*), alvo de rapamicina em mamíferos (*mTOR*) e fosfatidilinositol 3-quinase (*PI3K*), como demonstrado na Figura 7.9. Recentemente, um papel da aspirina na reprogramação metabólica de células cancerígenas começou a surgir (195).

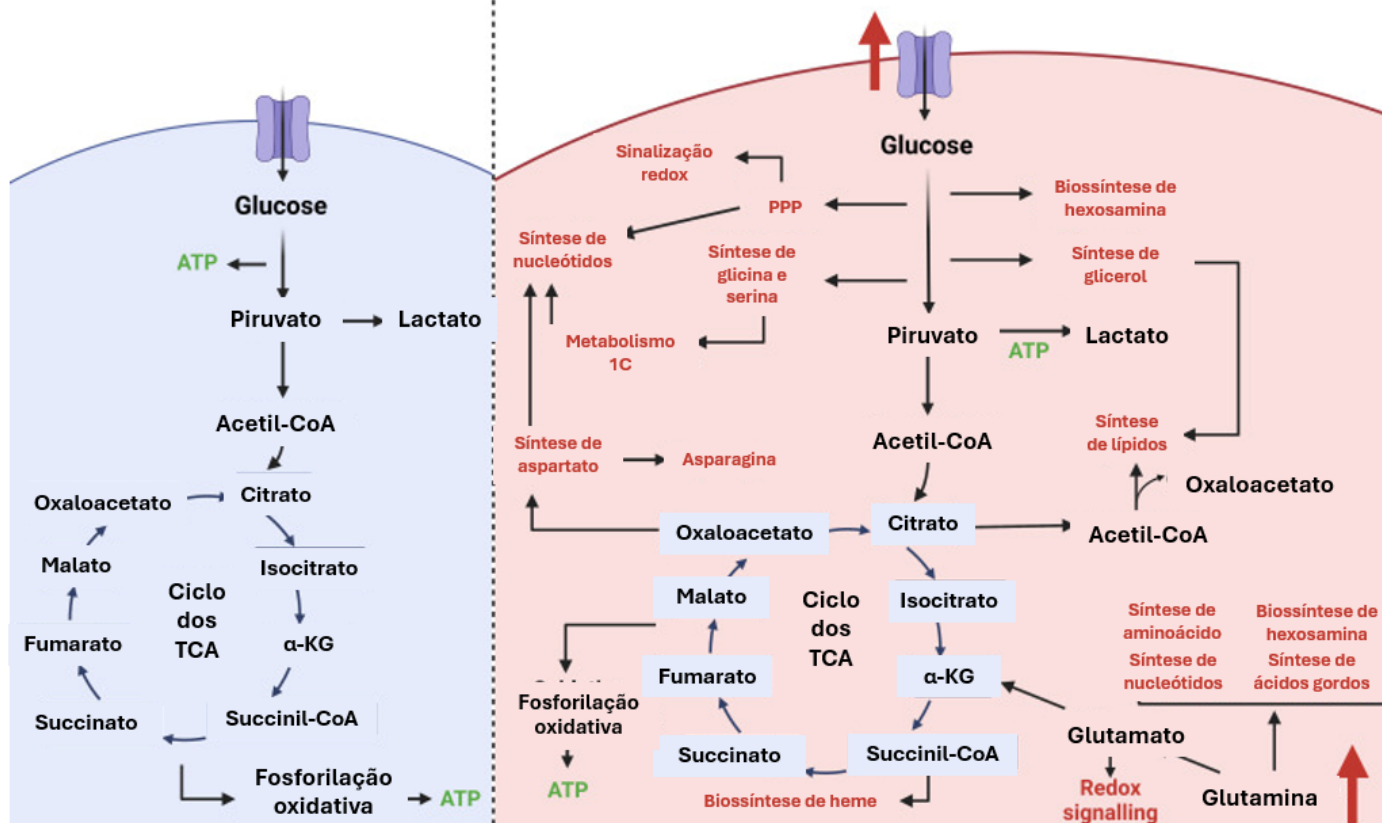


**Figura 7.9.** Alvos oncogênicos e mecanismos de ação anti-tumorais regulados por aspirina. A aspirina demonstrou inibir ou reduzir a atividade dos principais fatores oncogênicos, incluindo a sinalização *Wnt* e seus efetores a jusante, HIF-1α, o eixo de sinalização *PI3K/AKT/mTOR*, sinalização *NF-κB* e COX-1 e 2 e seus efetores a jusante. A aspirina também demonstrou aumentar a acetilação e a estabilidade do p53, levando à paragem do ciclo celular e à apoptose celular. As setas verdes indicam que a aspirina promove esse efeito/via e as setas vermelhas indicam inibição. Adaptado de (195).

A reprogramação metabólica das células cancerígenas colorretais, representada na Figura 7.10, consiste na alteração do metabolismo energético para garantir as necessidades biossintéticas e proliferativas dos tumores. Nesta reprogramação ocorre, por exemplo, o aumento do efeito *Warburg* (glicólise aeróbia) e dependência acentuada da degradação da glutamina, efeitos conseguidos com base nas vias oncogênicas como *HIF-1α*, *PI3K/AKT/mTOR*, *NF-κB* e *Wnt* (195).

## Células normais

## Células tumorais



**Figura 7.10.** Reprogramação metabólica de células tumorais. Em células normais em meio aeróbio, a glicose é utilizada como fonte primária para produzir ATP pela glicólise, pelo ciclo dos ácidos tricarboxílicos (TCA) e pela fosforilação oxidativa. As células tumorais conectam as vias metabólicas para favorecer a produção de biomassa em vez da geração de ATP, que é necessária para suportar um aumento da taxa proliferativa. Essa reprogramação do metabolismo celular apoia o desenvolvimento e a progressão do tumor. Abreviaturas: PPP – Via das Pentoses de Fosfato; KG – Cetoglutarato; ATP – Adenosina Trifosfato. Adaptado de (195).

A aspirina demonstrou afetar profundamente a reprogramação metabólica tumoral porque regula enzimas como a glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), reduzindo a atividade da via das pentoses-fosfato e, conseqüentemente, a produção de NADPH e ribose-5-fosfato, essenciais para a sobrevivência celular e a síntese de nucleótidos. A aspirina também modula negativamente enzimas como a *hexokinase 2 (HK2)*, a *Pyruvate Kinase M2 isoform (PKM2)*, lactato desidrogenase (*LDH*) e glutaminase-1 (*GLS1*), comprometendo as vias glicolítica e glutaminolítica, nomeadamente em células com mutações em *PIK3CA*. A exposição prolongada à aspirina revelou vulnerabilidades metabólicas, pois as células cancerígenas provocam uma indução compensatória da *GLS-1*, que pode ser explorada terapêuticamente com

inibidores como o telaglenastat, um inibidor potente e seletivo do GLS-1. A combinação de aspirina com inibidores da glutaminase demonstrou sinergismo anti-tumoral *in vitro* e *in vivo*, reforçando o seu potencial como terapia adjuvante no tratamento do CCR (195,200–202).

### 7.11 Vitamina D

Níveis séricos mais elevados de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] associam-se, de forma consistente, a menor risco e melhor prognóstico no CCR. Metanálises comparando as categorias mais altas e mais baixas mostraram um risco 39% menor entre os níveis de 25(OH)D total e risco de CCR com um *OR* de 0,61 (IC 95%: 0,52 - 0,71) em estudos de caso-controle, enquanto em estudos de coorte prospectivos o risco de CCR é reduzido em 20% com um *OR* de 0,80 (IC 95%: 0,66 - 0,97) (203).

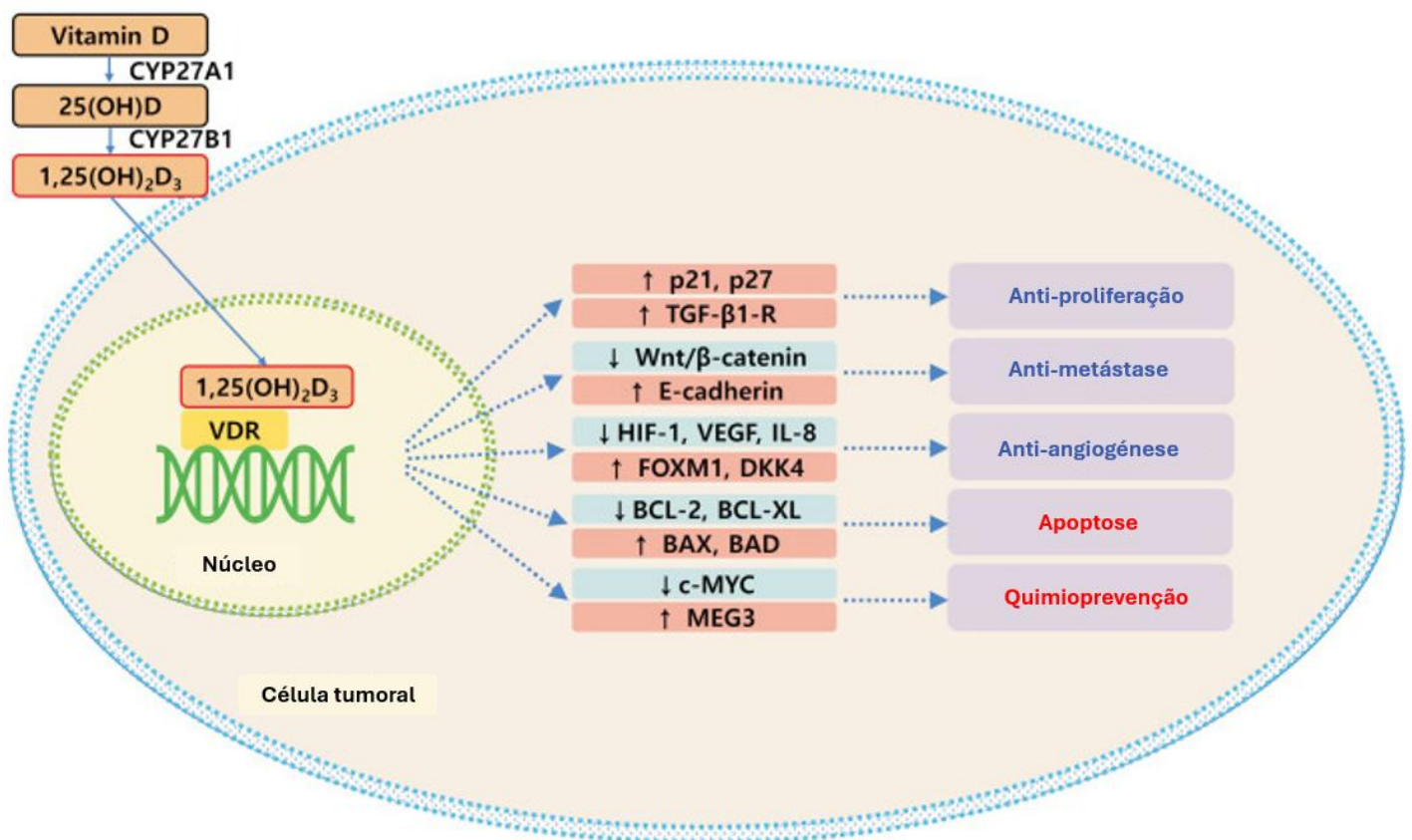
Tal como ilustrado na Figura 7.11, mecanisticamente, a vitamina D (colecalfiferol) é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] no fígado pelo *CYP27A1* e subsequentemente em 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], a forma ativa, pela *CYP27B1*. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> liga-se ao recetor da vitamina D (*VDR*) no núcleo das células cancerígenas, modulando a expressão génica. Os efeitos resultam no aumento da expressão de p21 e p27 (inibidores do ciclo celular) e do TGF-β1R (recetor do fator de crescimento transformante β1), promovendo anti-proliferação do tumor; redução da via *Wnt/β-catenina* e aumento da E-caderina, resultando em efeito anti-metastático; diminuição de *HIF-1* (fator induzido por hipóxia), *VEGF* (fator de crescimento endotelial vascular) e IL-8, e aumento de *Forkhead Box M1* (*FOXM1*) e *Dickkopf-related protein 4* (*DKK4*), conduzindo a efeito anti-angiogénico; regulação negativa de *B-cell lymphoma 2* (*BCL-2*) e *B-cell lymphoma-extra large* (*BCL-XL*) (proteínas anti-apoptóticas) e aumento de *BCL2-Associated X protein* (*BAX*) e *BCL2-Associated Death promoter* (*BAD*) (proteínas pró-apoptóticas), estimulando apoptose; e redução da expressão do oncogene *c-MYC* juntamente com aumento do RNA não codificante supressor tumoral *Maternally Expressed Gene 3* (*MEG3*), promovendo quimioprevenção (204,205).

De referir ainda que a deficiência de vitamina D está associada a disbiose, redução de bactérias produtoras de butirato, perda de integridade das *tight junctions*, aumento da permeabilidade intestinal e inflamação crónica, que favorecem a progressão do CCR (206).

Em doentes com CCR, a deficiência de vitamina D (< 20 ng/mL) ou insuficiência (<30 ng/mL) associa-se a respostas imunitárias menos eficazes e a piores desfechos. É de considerar que a deficiência de vitamina D é generalizada em toda a Europa e à maioria dos idosos e a mesma foi considerada altamente prevalente entre pacientes com CCR metastático. Por outro

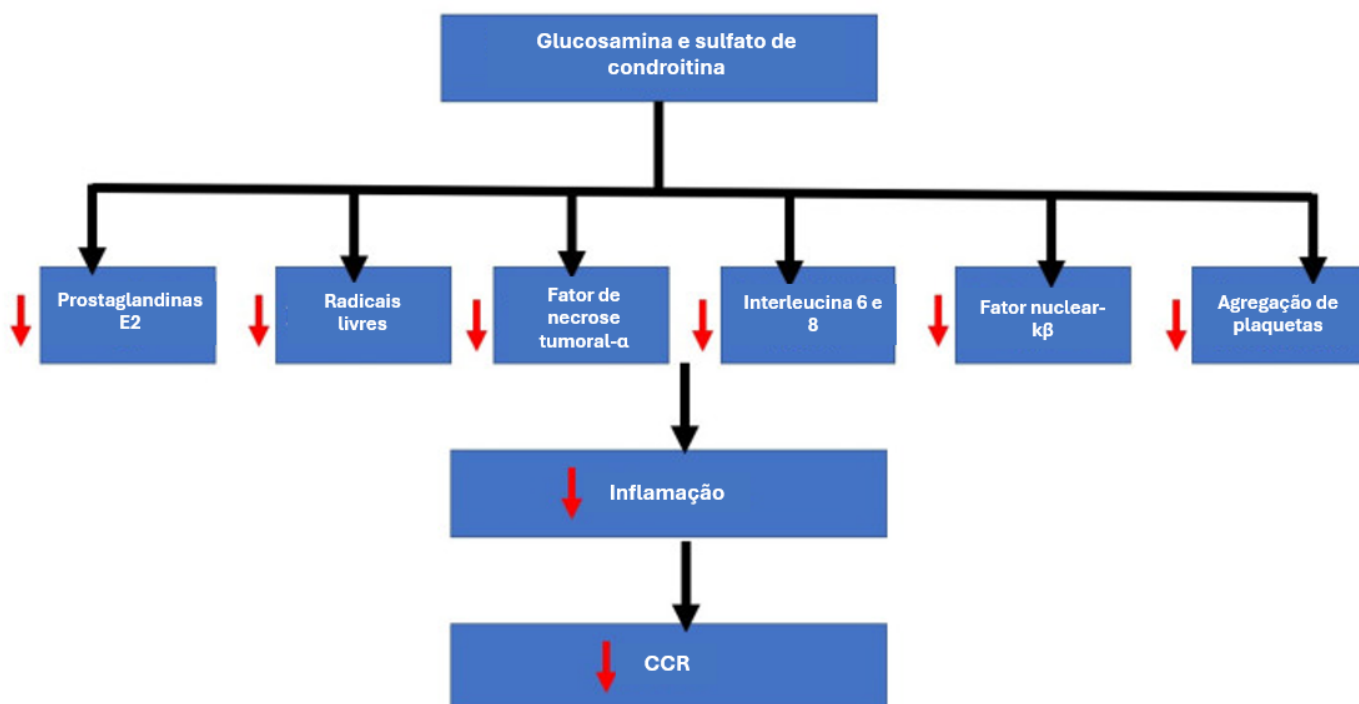
lado, níveis mais altos relacionam-se com melhor sobrevivência, reforçando o papel biológico da via VDR. Um estudo com doentes com CCR estágio I-IV avaliou os níveis de vitamina D em média 6 anos antes do diagnóstico e concluiu que os doentes dentro do quintil mais alto de níveis de vitamina D melhoraram a taxa de sobrevivência global (*HR*: 0,52, IC 95% 0,29-0,94) e diminuíram a mortalidade específica por CCR (*HR*: 0,61, IC 95% 0,31-1,19) em comparação com aqueles dentro do quintil mais baixo (207).

**Figura 7.11.** Efeitos anticancerígenos mediados pelas vias de sinalização da vitamina D. Abreviaturas: *DKK4* - Dickkopf-related protein 4; *FOXM1* - Forkhead Box M1; *BAD* - BCL2-Associated Death promote; *BAX* - BCL2-Associated X protein; *BCL-XL* - B-cell lymphoma-extra large; *BCL-2* - B-cell lymphoma 2; *MEG3* - Maternally Expressed Gene. Adaptado de (204).



## 7.12 Suplementação com glucosamina e sulfato de condroitina

Com base na revisão sistemática de *Khan et al*, a suplementação com glucosamina e condroitina tem sido associada a uma redução do risco de desenvolvimento de CCR. Estes compostos exercem efeitos anti-inflamatórios através da modulação de vias de sinalização celular, representadas na Figura 7.12, nomeadamente pela inibição do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, redução da produção de prostaglandinas E2, espécies reativas de oxigénio e azoto e citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6 e 8 (208).



**Figura 7.12.** Mecanismo anti-inflamatório da glucosamina e do sulfato de condroitina. Adaptado de (208)

Estudos de grande dimensão, como o de *Ibáñez-Sanz et al*, reportaram uma diminuição significativa do risco de CCR em indivíduos que consumiram regularmente glucosamina e condroitina (*OR*: 0,80; *IC* 95%: 0,72–0,88), sobretudo quando combinados com anti-inflamatórios não esteroides (209).

A evidência, embora promissora, destaca ainda a necessidade de ensaios clínicos randomizados que confirmem a eficácia, a segurança e a influência de fatores como dose, duração do consumo, índice de massa corporal e coadministração com outros fármacos (208).

## 8 Conclusão

O cancro colorretal representa, ainda hoje, uma das neoplasias com maior impacto em termos de incidência e mortalidade, refletindo a complexidade da sua etiologia multifatorial. A análise desenvolvida permitiu compreender que a doença resulta da interação entre predisposição genética, alterações moleculares adquiridas ao longo da vida e fatores ambientais e comportamentais. O estudo das principais vias de carcinogénese (instabilidade cromossómica, instabilidade de microssatélites e fenótipo metilador de ilhas CpG) contribuiu para compreender o conhecimento sobre os mecanismos em que se baseiam o desenvolvimento tumoral. Paralelamente, a identificação de síndromes hereditárias como a Síndrome de Lynch, a polipose adenomatosa familiar e a polipose associada a *MUTYH* reforça a relevância da genética como componente fundamental da suscetibilidade individual.

Por outro lado, a evidência científica é clara em demonstrar que fatores de risco modificáveis desempenham papel determinante na incidência da doença. A adoção de dietas ocidentais, o consumo excessivo de álcool, o tabagismo, a obesidade e o sedentarismo estão fortemente associados ao aumento do risco, enquanto padrões como a dieta mediterrânica, a atividade física regular e a manutenção de um peso corporal saudável demonstram efeitos protetores significativos. A microbiota intestinal surge, neste contexto, como um elo entre a alimentação, a inflamação crónica e a produção de metabolitos com capacidade para promover ou inibir a carcinogénese.

No âmbito da saúde pública, ressalta a importância da prevenção secundária através da eficácia comprovada dos programas de rastreio baseados na prova de sangue oculto nas fezes e na colonoscopia. Estes métodos permitem não apenas a deteção precoce da doença, mas também a remoção de lesões precursoras, constituindo ferramentas indispensáveis para a redução da mortalidade. Por outro lado, estratégias de quimioprevenção, com destaque para a aspirina, a vitamina D e outros agentes em investigação, poderão vir a consolidar-se como intervenções complementares.

Apesar dos progressos alcançados no domínio terapêutico, que incluem cirurgia, quimioterapia, terapias alvo e imunoterapia, é inequívoco que a maior oportunidade de intervenção continua a residir na modificação dos fatores de risco e na deteção precoce. Contudo, a farmacogenómica assume um papel cada vez mais central, abrindo caminho para uma medicina personalizada, capaz de ajustar os tratamentos ao perfil genético e molecular de cada doente, otimizando a eficácia e minimizando os efeitos adversos.

A implementação plena da medicina personalizada no CCR permanece limitada, exigindo avanços significativos na identificação de marcadores genéticos e moleculares que permitam o diagnóstico precoce e a seleção terapêutica individualizada. No contexto do CCR hereditário, destaca-se o rastreio genético em famílias com histórico da doença, particularmente para a Síndrome de Lynch, associada a mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, bem como para a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), relacionada ao gene *APC*. Investigações adicionais apontam o envolvimento potencial de outros genes, como o *Kinesin Family Member 23 (KIF23)*, *Centromere Protein E (CENPE)*, *MutY DNA Glycosylase (MUTYH)*, *DNA Polymerase Epsilon (POLE)* e *DNA Polymerase Delta 1 (POLDI)*, na predisposição genética para o CCR, portanto sugere-se que o perfil genético da doença ainda carece de caracterização. No caso do CCR esporádico, também existem lacunas na definição de biomarcadores eficazes, em virtude da heterogeneidade genética e molecular da doença. Adicionalmente, as variações inter-individuais na resposta aos tratamentos, bem como a emergência de resistência farmacológica, evidenciam a necessidade de aprofundamento das investigações moleculares. Deve ainda reconhecer-se as limitações atuais, entre as quais se destacam a heterogeneidade biológica dos tumores, a complexidade da interação entre fatores ambientais e genéticos e a necessidade de validação de novos biomarcadores em contextos clínicos. Estas limitações apontam para a urgência em promover investigação que articule biologia molecular, bioinformática e ensaios clínicos. A integração de abordagens ômicas (genômica, proteômica, metabolômica) e o recurso a ferramentas bioinformáticas complexas são cruciais para superar as limitações atuais.

Em síntese, o combate ao cancro colorretal exige uma abordagem multidimensional que combine prevenção primária e secundária, terapêuticas inovadoras e integração de ferramentas genômicas e bioinformáticas. Só através desta articulação será possível reduzir a incidência e a mortalidade associadas à doença, melhorando a qualidade de vida dos doentes e respondendo de forma mais eficaz a um dos maiores desafios da oncologia contemporânea.

## 9 Referências bibliográficas

1. Anticancer Fund. Cancro Colorretal: Um Guia para o Doente. Guias ESMO/ACF para o Paciente. 2016. [citado 9 de abril de 2025]. Disponível em: <https://hff.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/01/ESMO-ACF-Cancro-Colorretal-Um-Guia-para-o-Doente.pdf>
2. Cancro LPC. Incidência e mortalidade por cancro: Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. 2024. [citado 9 de abril de 2025]. Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/incidenciamortalidade/>
3. Cancro Online. O que é o Cancro do Cólon e Reto? [Internet]. 2021. [citado 9 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.cancro-online.pt/cancro-colorretal/informacao-basica/o-que-e-o-cancro-colorretal/>
4. Parmar S, Easwaran H. Genetic and epigenetic dependencies in colorectal cancer development. *Gastroenterol Rep.* agosto de 2022;10:35.
5. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol.* dezembro de 2021;15(6):271.
6. Pan J, Cen L, Xu L, Miao M, Li Y, Yu C, et al. Prevalence and risk factors for colorectal polyps in a Chinese population: a retrospective study. *Sci Rep.* abril de 2020;10(1):6974.
7. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* abril de 2022;32(2):177–94.
8. Shaikh R, Bhattacharya S, Prajapati BG. Microsatellite instability: A potential game-changer in colorectal cancer diagnosis and treatment. *Results Chem.* janeiro de 2024;7:101461.
9. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol.* março de 2022;14(3):654–63.
10. Yamamoto H, Watanabe Y, Arai H, Umemoto K, Tateishi K, Sunakawa Y. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Sci.* março de 2024;115(6):1738–48.
11. Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d’Amati A, Piscitelli D, et al. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* abril de 2022;23(8):4461.
12. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* outubro de 2013;24:73–80.
13. Duan B, Zhao Y, Bai J, Wang J, Duan X, Luo X, et al. Colorectal Cancer: An Overview. Em: Morgado-Diaz JA, editor. *Gastrointestinal Cancers* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 19 de maio de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586003/>
14. Colorectal Cancer Signs and Symptoms | Signs of Colorectal Cancer [Internet]. 2024. [citado 19 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/colorectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>

15. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology*. março de 2021;160(4):1041–9.
16. Aksan A, Farrag K, Aksan S, Schroeder O, Stein J. Flipside of the Coin: Iron Deficiency and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2021;12:635899.
17. Veld JV, Beek KJ, Consten ECJ, ter Borg F, van Westreenen HL, Bemelman WA, et al. Definition of large bowel obstruction by primary colorectal cancer: A systematic review. *Colorectal Dis*. abril de 2021;23(4):787–804.
18. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, et al. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer*. abril de 2023;9(1):21.
19. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(3):233–54.
20. Dharwadkar P, Zaki TA, Murphy CC. Colorectal cancer in younger adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. junho de 2022;36(3):449–70.
21. Constantinou V, Constantinou C. Focusing on colorectal cancer in young adults (Review). *Mol Clin Oncol*. dezembro de 2023;20(1):8.
22. Baraibar I, Ros J, Saoudi N, Salvà F, García A, Castells MR, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer. *ESMO Open*. abril de 2023;8(2):101204.
23. Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. 2023. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/>
24. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F, et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int J Cancer*. junho de 2019;144(12):2992–3000.
25. Cancro LPC. Incidência e mortalidade por cancro: Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. 2024. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/incidenciamortalidade/>
26. Monteiro H, Tavares F, Reis J, Ferreira G, Campos MJ, Costa S, et al. Colorectal Screening Program in Northern Portugal: First Findings. *Acta Médica Port*. março de 2022;35(3):164–9.
27. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. fevereiro de 2023;72(2):338–44.
28. Garg R, Cheng V, Ellis U, Verma V, McTaggart-Cowan H, Peacock S, et al. Direct medical costs of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review. *BMC Health Serv Res*. agosto de 2022;22(1):1100.

29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines 4.2025 - Colon cancer. 2025. [Internet]. [citado 15 de junho de 2025]. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
30. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol*. novembro de 2018;9(7):148–61.
31. Tratamento do cancro de cólon (PDQ)<sup>®</sup> - NCI [Internet]. 2025 [citado 16 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq>
32. American Cancer Society. Colon Cancer Treatment, by Stage - How to Treat Colon Cancer [Internet]. 2024. [citado 16 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/treating/by-stage-colon.html>
33. Myhre, James & Sifris, Dennis. Verywell Health. How Long Can I Live if I Get Colon Cancer? [Internet]. 2023. [citado 17 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.verywellhealth.com/colon-cancer-prognosis-survival-rate-life-expectancy-5093897>
34. American Cancer Society. Colorectal Cancer Survival Rates | Colorectal Cancer Prognosis [Internet]. janeiro de 2025. [citado 17 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
35. Ichhpuniani S, McKechnie T, Lee J, Biro J, Lee Y, Park L, et al. Lymph Node Ratio as a Predictor of Survival for Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg*. abril de 2024;90(4):840–50.
36. Beirat AF, Amarin JZ, Suradi HH, Qwaider YZ, Muhanna A, Maraqa B, et al. Lymph node ratio is a more robust predictor of overall survival than N stage in stage III colorectal adenocarcinoma. *Diagn Pathol*. fevereiro de 2024;19(1):44.
37. Ichhpuniani S, McKechnie T, Lee J, Biro J, Lee Y, Park L, et al. Lymph node harvest as a predictor of survival for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Pract Sci*. setembro de 2023;14:100190.
38. Bhutiani N, Peacock O, Uppal A, Hu CY, Bednarski BK, Taggart MW, et al. The prognostic impact of tumor deposits in colorectal cancer: More than just N1c. *Cancer*. dezembro de 2024;130(23):4052–60.
39. Ueno H, Nagtegaal ID, Quirke P, Sugihara K, Ajioka Y. Tumor deposits in colorectal cancer: Refining their definition in the TNM system. *Ann Gastroenterol Surg*. março de 2023;7(2):225–35.
40. Arrichiello G, Pirozzi M, Facchini BA, Facchini S, Paragliola F, Nacca V, et al. Beyond N staging in colorectal cancer: Current approaches and future perspectives. *Front Oncol*. 2022;12:937114.
41. Brouwer NPM, Nagtegaal ID. Tumor deposits improve staging in colon cancer: what are the next steps? *Ann Oncol*. outubro de 2021;32(10):1209–11.

42. Brouwer NPM, van Vliet S, IntHout J, De Wilt JHW, Simmer F, Hugen N, et al. Tumour deposits are associated with worse survival than extranodal extension; a network meta-analysis on tumour nodules in colorectal cancer. *Histopathology*. março de 2025;86(4):485–96.
43. Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. abril de 2023;44(4):222–36.
44. Guerrero RM, Labajos VA, Ballena SL, Macha CA, Lezama MS, Roman CP, et al. Targeting BRAF V600E in metastatic colorectal cancer: where are we today? *Ecancermedicalsecience*. 2022;16:1489.
45. Hummel M, HB Sussana. BRAF-V600E testing in metastatic colorectal cancer and new, chemotherapy-free therapy options. German version. *Pathol*. novembro de 2021;42(6).
46. Formica V, Sera F, Cremolini C, Riondino S, Morelli C, Arkenau HT, et al. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. abril de 2022;114(4):517–27.
47. Ros J, Saoudi N, Baraibar I, Salva F, Tabernero J, Elez E. Encorafenib plus cetuximab for the treatment of BRAF-V600E-mutated metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221110644.
48. Takeda M, Yoshida S, Inoue T, Sekido Y, Hata T, Hamabe A, et al. The Role of KRAS Mutations in Colorectal Cancer: Biological Insights, Clinical Implications, and Future Therapeutic Perspectives. *Cancers*. janeiro de 2025;17(3):428.
49. Zhou Y, Kuang Y, Wang C, Yu Y, Pan L, Hu X. Impact of KRAS mutation on the tumor microenvironment in colorectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2024;20(5):1947–64.
50. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer*. novembro de 2021;20(1):143.
51. Ros J, Vaghi C, Baraibar I, Saoudi González N, Rodríguez-Castells M, García A, et al. Targeting KRAS G12C Mutation in Colorectal Cancer, A Review: New Arrows in the Quiver. *Int J Mol Sci*. março de 2024;25(6):3304.
52. Ottaiano A, Sabbatino F, Perri F, Cascella M, Sirica R, Patrone R, et al. KRAS p.G12C Mutation in Metastatic Colorectal Cancer: Prognostic Implications and Advancements in Targeted Therapies. *Cancers*. julho de 2023;15(14):3579.
53. Qunaj L, May MS, Neugut AI, Herzberg BO. Prognostic and therapeutic impact of the KRAS G12C mutation in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1252516.
54. Kitsel Y, Cooke T, Sotirchos V, Sofocleous CT. Colorectal Cancer Liver Metastases: Genomics and Biomarkers with Focus on Local Therapies. *Cancers*. março de 2023;15(6):1679.
55. Pizzamiglio M, Soulabaille A, Lahlou W, Pilla L, Zaanani A, Taieb J. Advances and challenges in targeted therapies for HER2-amplified colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. junho de 2025;222:115471.

56. De Cuyper A, Van Den Eynde M, Machiels JP. HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. junho de 2020;19(2):65–72.
57. Robinson HR, Messersmith WA, Lentz RW. HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. maio de 2024;25(5):585–604.
58. Chen N, He L, Zou Q, Deng H. HER2 targeted therapy in colorectal Cancer: Current landscape and future directions. *Biochem Pharmacol*. maio de 2024;223:116101.
59. Imyanitov E, Kuligina E. Molecular testing for colorectal cancer: Clinical applications. *World J Gastrointest Oncol*. outubro de 2021;13(10):1288–301.
60. Doleschal B, Petzer A, Rumpold H. Current concepts of anti-EGFR targeting in metastatic colorectal cancer. *Front Oncol*. novembro de 2022;12:1048166.
61. SNS24 | Rastreo do cancro do cólon e reto [Internet]. 2025. [citado 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/prevencao-e-cuidados-de-saude/rastreio-do-cancro-do-colon-e-reto/>
62. ARS | Norte. PROGRAMA DO RASTREIO DO CANCRO DO CÓLON E RETO [Internet]. 2021. [citado 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.arsnorte.min-saude.pt/ratremos/cancro-do-colon-e-recto/>
63. Garcia A. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Colonoscopia permite prevenção do cancro colorretal [Internet]. [citado 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sped.pt/index.php/sped/imprensa/1503-colonosopia-permite-prevencao-do-cancro-colorretal>
64. Diário da República. Despacho n.º 13227/2023 [Internet]. 2023. [citado 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/13227-2023-835712442>
65. SPCIR - Sociedade Portuguesa de Cirurgia. Registo Nacional. 2025. [Internet]. [citado 28 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.spcir.com/rncr/definicao>
66. IPO - Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E. Cancro do Cólon - IPO Lisboa [Internet]. 2025. [citado 28 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/cancro-do-colon/>
67. Pathak A, Wanjari M. Minimally Invasive Colorectal Surgery Techniques. *Cureus*. 2023. 15(10):47203.
68. Gómez Ruiz M, Lainez Escribano M, Cagigas Fernández C, Cristobal Poch L, Santarrufina Martínez S. Robotic surgery for colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. novembro de 2020;4(6):646–51.
69. Shinji S, Yamada T, Matsuda A, Sonoda H, Ohta R, Iwai T, et al. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi*. junho de 2022;89(3):246–54.

70. Horie T, Kanemitsu Y, Takamizawa Y, Moritani K, Tsukamoto S, Shida D. Prognostic differences between oligometastatic and polymetastatic disease after resection in patients with colorectal cancer and hepatic or lung metastases: Retrospective analysis of a large cohort at a single institution. *Surgery*. fevereiro de 2023;173(2):328–34.
71. Pourfaraji SM, Moghadam MN, Moradi AM, Shirmard FO, Mohammadzadeh N, Jafarian A. Long-term survival after hepatic resection for colorectal liver metastases: a single-center study in Iran. *BMC Surg*. maio de 2024;24(1):131.
72. Kandemir EA, Roeper J, Zimmermann H, Ansmann L, Hülper P, Bockhorn M, et al. Adherence to Multidisciplinary Tumor Board Recommendations and Its Association with Survival: A Retrospective Observational Study of Colorectal Cancer Patients. *J Gastrointest Cancer*. maio de 2025;56(1):124.
73. SNS24. Quimioterapia. [Internet]. abril de 2025. [citado 28 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/quimioterapia/>
74. Kuang Z, Wang J, Liu K, Wu J, Li J. Optimal duration of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with different risk factors for stage II-III colon cancer: a meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 1 de maio de 2024;110(5):3030–8.
75. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, Souglakos I, Ou FS, Meyers JP, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. fevereiro de 2021;39(6):631–41.
76. Smith HG, Nilsson PJ, Shogan BD, Harji D, Gambacorta MA, Romano A, et al. Neoadjuvant treatment of colorectal cancer: comprehensive review. *BJS Open*. maio de 2024;8(3):zrae038.
77. Sychev S, Ponomarenko A, Chernyshov S, Alekseev M, Mamedli Z, Kuzmichev D, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a network meta-analysis of randomized trials. *Ann Coloproctology*. agosto de 2023;39(4):289–300.
78. Correia Gomes L, Pereira BA, Miguel I, Luís A, Pina A, Pedro C, et al. Neoadjuvant therapy in rectal cancer-one year follow-up results of standard versus total neoadjuvant strategies. *World J Surg Oncol*. novembro de 2024;22(1):317.
79. Wilson BE, Booth CM, Patel S, Berry S, Kong W, Merchant SJ. First-line Palliative Chemotherapy for Colorectal Cancer: a Population-based Analysis of Delivery and Outcomes in a Single-payer Health System. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. abril de 2024;36(4):211–20.
80. Leal F, Ferreira FP, Sasse AD. FOLFOXIRI Regimen for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. dezembro de 2017;16(4):405-409.
81. Antoniotti C, Vetere G, Cremolini C. FOLFOXIRI plus bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer patients with unresectable liver metastases. *Ann Transl Med*. setembro de 2022;10(18):952.

82. Antoniotti C, Germani MM, Rossini D, Lonardi S, Pietrantonio F, Santini D, et al. FOLFOXIRI and bevacizumab in patients with early-onset metastatic colorectal cancer. A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Eur J Cancer Oxf Engl.* maio de 2022;167:23–31.
83. Gong L, Zhang Y, Liu C, Zhang M, Han S. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:1083–102.
84. Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* abril de 2023;44(4):222–36.
85. Goodwin RA, Asmis TR. Overview of Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* novembro de 2009;22(4):251–6.
86. Miyamoto Y, Lenz HJ, Baba H. A novel antimetabolite: TAS-102 for metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):355–65.
87. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* março de 2020;5:22.
88. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janeiro de 2022;40(2):161–70.
89. Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, Mushti SL, Cheng J, Shen YL, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the First-line Treatment of Patients with MSI-H/dMMR Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* setembro de 2021;27(17):4680–4.
90. Barker CIS, Groeneweg G, Maitland-van der Zee AH, Rieder MJ, Hawcutt DB, Hubbard TJ, et al. Pharmacogenomic testing in paediatrics: Clinical implementation strategies. *Br J Clin Pharmacol.* outubro de 2022;88(10):4297–310.
91. Kam H, Jeong H. Pharmacogenomic Biomarkers and Their Applications in Psychiatry. *Genes.* novembro de 2020;11(12):1445.
92. Vaseghi Maghvan P, Jeibouei S, Akbari ME, Niazi V, Karami F, Rezvani A, et al. Personalized medicine in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020;13(Suppl1):S18–28.
93. Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, Cicali EJ, El Rouby N, Hertz DL, et al. A Guide for Implementing DPYD Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther.* janeiro de 2025;117(5):1194–208.
94. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. Em: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. /
95. Karas S, Innocenti F. All You Need to Know About UGT1A1 Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract.* abril de 2022;18(4):270–7.

96. Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. dezembro de 2020;141:9–20.
97. Geng S, Shen Y, Zhang C, Wang N, Gao X, Luo X, et al. Correlation between UGT1A1 polymorphism and efficacy and toxicity of irinotecan in Chinese cancer patients. *Front Pharmacol*. 2025;16:1563566.
98. Matuszyk J. MALAT1-miRNAs network regulate thymidylate synthase and affect 5FU-based chemotherapy. *Mol Med Camb Mass*. agosto de 2022;28(1):89.
99. Valenzuela G, Contreras HR, Marcelain K, Burotto M, González-Montero J. Understanding microRNA-Mediated Chemoresistance in Colorectal Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. janeiro de 2025;26(3):1168.
100. Martínez-Roca A, Giner-Calabuig M, Murcia O, Castillejo A, Soto JL, García-Heredia A, et al. Lynch-like Syndrome: Potential Mechanisms and Management. *Cancers*. fevereiro de 2022;14(5):1115.
101. Yang W, Ding PR. Update on Familial Adenomatous Polyposis-Associated Desmoid Tumors. *Clin Colon Rectal Surg*. novembro de 2023;36(6):400–5.
102. Curia MC, Catalano T, Aceto GM. MUTYH: Not just polyposis. *World J Clin Oncol*. julho de 2020;11(7):428–49.
103. Huyghe JR, Bien SA, Harrison TA, Kang HM, Chen S, Schmit SL, et al. Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. *Nat Genet*. janeiro de 2019;51(1):76–87.
104. Hospital da Luz. Cancro colorretal hereditariedade. [Internet]. 2019. [citado 15 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/cancro-colorretal-heriditario>
105. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Lehoczki A, Munkácsy G, Fekete JT, et al. Association between red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a comprehensive meta-analysis of prospective studies. *GeroScience*. abril de 2025;47(3):5123–40.
106. Hua H, Jiang Q, Sun P, Xu X. Risk factors for early-onset colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1132306.
107. Sivasubramanian BP, Dave M, Panchal V, Saifa-Bonsu J, Konka S, Noei F, et al. Comprehensive Review of Red Meat Consumption and the Risk of Cancer. *Cureus*. 2023. 15(9):e45324.
108. Vernia F, Longo S, Stefanelli G, Viscido A, Latella G. Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients*. janeiro de 2021;13(1):143.
109. González N, Marquès M, Nadal M, Domingo JL. Meat consumption: Which are the current global risks? A review of recent (2010-2020) evidences. *Food Res Int Ott Ont*. novembro de 2020;137:109341.

110. Tin J, Lee H, Trejo AG, Tin K. Ultra-processed food, obesity, and colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* fevereiro de 2025;17(2):101211.
111. Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O’Neil A, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* março de 2021;22(3):13146.
112. Imbroisi Filho R, Ochioni AC, Esteves AM, Leandro JGB, Demaria TM, Sola-Penna M, et al. Western diet leads to aging-related tumorigenesis via activation of the inflammatory, UPR, and EMT pathways. *Cell Death Dis.* junho de 2021;12(7):643.
113. Erdelyi I, Levenkova N, Lin EY, Pinto JT, Lipkin M, Quimby FW, et al. Western-Style Diets Induce Oxidative Stress and Dysregulate Immune Responses in the Colon in a Mouse Model of Sporadic Colon Cancer. *J Nutr.* novembro de 2009;139(11):2072–8.
114. Esmacili N, Bakheet A, Tse W, Liu S, Han X. Interaction of the intestinal cytokines-JAKs-STAT3 and 5 axes with RNA N6-methyladenosine to promote chronic inflammation-induced colorectal cancer. *Front Oncol.* 2024;14:1352845.
115. Feng YL, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Si CJ, Yu XL, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* maio de 2017;26(3):201–11.
116. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P, et al. Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients.* outubro de 2021;13(10):3582.
117. Yammine A, Namsi A, Vervandier-Fasseur D, Mackrill JJ, Lizard G, Latruffe N. Polyphenols of the Mediterranean Diet and Their Metabolites in the Prevention of Colorectal Cancer. *Mol Basel Switz.* junho de 2021;26(12):3483.
118. Almanza-Aguilera E, Cano A, Gil-Lespinard M, Burguera N, Zamora-Ros R, Agudo A, et al. Mediterranean diet and olive oil, microbiota, and obesity-related cancers. From mechanisms to prevention. *Semin Cancer Biol.* outubro de 2023;95:103–19.
119. Han J, Liu C, Xu S, Cao, Y, Wang Y, Yao T, Qiu F, Huang H. *Jornal de Oncologia Nutricional* [Internet]. 2023. [citado 23 de julho de 2025]. Disponível em: [https://journals.lww.com/jno/fulltext/2023/06000/mechanistic\\_associations\\_between\\_dietary\\_patterns.4.aspx](https://journals.lww.com/jno/fulltext/2023/06000/mechanistic_associations_between_dietary_patterns.4.aspx)
120. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* junho de 2020;17(6):352–64.
121. van Driel MS, van Neerven SM, Vermeulen L. High-Fat Diet Impacts on Tumor Development in the Gut. *Trends Cancer.* agosto de 2021;7(8):664–5.

122. Gurjao C, Zhong R, Haruki K, Li YY, Spurr LF, Lee-Six H, et al. Discovery and Features of an Alkylating Signature in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* outubro de 2021;11(10):2446–55.
123. Arima K, Zhong R, Ugai T, Zhao M, Haruki K, Akimoto N, et al. Western-Style Diet, pks Island-Carrying *Escherichia coli*, and Colorectal Cancer: Analyses From Two Large Prospective Cohort Studies. *Gastroenterology.* outubro de 2022;163(4):862–74.
124. Wolf PG, Gaskins HR, Ridlon JM, Freels S, Hamm A, Goldberg S, et al. Effects of taurocholic acid metabolism by gut bacteria: A controlled feeding trial in adult African American subjects at elevated risk for colorectal cancer. *Contemp Clin Trials Commun.* setembro de 2020;19:100611.
125. Del Bo' C, Marino M, Martini D, Tucci M, Ciappellano S, Riso P, et al. Overview of Human Intervention Studies Evaluating the Impact of the Mediterranean Diet on Markers of DNA Damage. *Nutrients.* fevereiro de 2019;11(2):391.
126. Watson AW, Houghton D, Avery PJ, Stewart C, Vaughan EE, Meyer PD, et al. Changes in stool frequency following chicory inulin consumption, and effects on stool consistency, quality of life and composition of gut microbiota. *Food Hydrocoll.* novembro de 2019;96:688–98.
127. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol Metab.* março de 2020;33:102–21.
128. Tamraz M, Al Ghossaini N, Temraz S. The Ketogenic Diet in Colorectal Cancer: A Means to an End. *Int J Mol Sci.* fevereiro de 2023;24(4):3683.
129. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLoS ONE.* maio de 2012;7(5):e36197.
130. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* abril de 2020;11(5):1150–60.
131. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, et al. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res.* abril de 2009;69(7):2826–32.
132. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell.* novembro de 2012;48(4):612–26.
133. Godos J, Tieri M, Ghelfi F, Titta L, Marventano S, Lafranconi A, et al. Dairy foods and health: an umbrella review of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* março de 2020;71(2):138–51.

134. Kang J, Sun M, Chang Y, Chen H, Zhang J, Liang X, et al. Butyrate ameliorates colorectal cancer through regulating intestinal microecological disorders. *Anticancer Drugs*. fevereiro de 2023;34(2):227.
135. Liu X, Peng S, Tang G, Xu G, Xie Y, Shen D, et al. Fasting-mimicking diet synergizes with ferroptosis against quiescent, chemotherapy-resistant cells. *eBioMedicine*. abril de 2023.
136. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junho de 2021;30(6):1218–28.
137. Torres Á, Quintanilla F, Barnafi E, Sánchez C, Acevedo F, Walbaum B, et al. Dietary Interventions for Cancer Prevention: An Update to ACS International Guidelines. *Nutrients*. agosto de 2024;16(17):2897.
138. Oh H, Kim H, Lee DH, Lee A, Giovannucci EL, Kang SS, et al. Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr*. setembro de 2019;122(6):605–15.
139. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*. outubro de 2020;12(10):3209.
140. Medical News Today. Soluble vs. insoluble fiber: What’s the difference? [Internet]. 2017 [citado 29 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319176>
141. Celiberto F, Aloisio A, Girardi B, Pricci M, Iannone A, Russo F, et al. Fibres and Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Evidence. *Int J Mol Sci*. agosto de 2023;24(17):13501.
142. Przybyszewska J, Kuźmiński A, Przybyszewski M, Popławski C. The role and therapeutic effectiveness of *Plantago ovata* seed husk (psyllium husk) in the prevention and non-pharmacological treatment of gastrointestinal diseases. Part 1. Clinical use of psyllium husk in the treatment of irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and colorectal cancer. *Przegląd Gastroenterol*. 2024;19(2):121–6.
143. Citronberg J, Kantor ED, Potter JD, White E. A prospective study of the effect of bowel movement frequency, constipation, and laxative use on colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. outubro de 2014;109(10):1640–9.
144. Jacobs EJ, White E. Constipation, laxative use, and colon cancer among middle-aged adults. *Epidemiol Camb Mass*. julho de 1998;9(4):385–91.
145. Alvandi E, Wong WKM, Joglekar MV, Spring KJ, Hardikar AA. Short-chain fatty acid concentrations in the incidence and risk-stratification of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. outubro de 2022;20(1):323.
146. Li Y, He P, Chen Y, Hu J, Deng B, Liu C, et al. Microbial metabolite sodium butyrate enhances the anti-tumor efficacy of 5-fluorouracil against colorectal cancer by modulating PINK1/Parkin signaling and intestinal flora. *Sci Rep*. junho de 2024;14(1):13063.

147. Kaźmierczak-Siedlecka K, Marano L, Merola E, Roviello F, Połom K. Sodium butyrate in both prevention and supportive treatment of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* outubro de 2022;12.
148. Geng HW, Yin FY, Zhang ZF, Gong X, Yang Y. Butyrate Suppresses Glucose Metabolism of Colorectal Cancer Cells via GPR109a-AKT Signaling Pathway and Enhances Chemotherapy. *Front Mol Biosci.* março de 2021;8.
149. Mederle AL, Semenescu A, Drăghici GA, Dehelean CA, Vlăduț NV, Nica DV. Sodium Butyrate: A Multifaceted Modulator in Colorectal Cancer Therapy. *Medicina (Mex).* janeiro de 2025;61(1):136.
150. Caini S, Chioccioli S, Pastore E, Fontana M, Tortora K, Caderni G, et al. Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies and Review of Evidence from Animal Studies. *Cancers.* janeiro de 2022;14(3):640.
151. Alegria-Lertxundi I, Bujanda L, Arroyo-Izaga M. Role of Dairy Foods, Fish, White Meat, and Eggs in the Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Observational Studies in 2018-2022. *Nutrients.* agosto de 2022;14(16):3430.
152. Song M, Nishihara R, Cao Y, Chun E, Qian ZR, Mima K, et al. Marine  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Risk of Colorectal Cancer Characterized by Tumor-Infiltrating T Cells. *JAMA Oncol.* setembro de 2016;2(9):1197–206.
153. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* janeiro de 2012.
154. Caini S, Chioccioli S, Pastore E, Fontana M, Tortora K, Caderni G, et al. Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies and Review of Evidence from Animal Studies. *Cancers.* janeiro de 2022;14(3):640.
155. Irún P, Lanás A, Piazzuelo E. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Bioactive Metabolites in Gastrointestinal Malignancies Related to Unresolved Inflammation. A Review. *Front Pharmacol.* 2019;10:852.
156. Alzate-Yepes T, Pérez-Palacio L, Martínez E, Osorio M. Mechanisms of Action of Fruit and Vegetable Phytochemicals in Colorectal Cancer Prevention. *Molecules.* janeiro de 2023;28(11):4322.
157. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables – the millennium’s health. *Int J Food Sci Technol.* outubro de 2001;36(7):703–25.
158. Qu R, Zhang Y, Ma Y, Zhou X, Sun L, Jiang C, et al. Role of the Gut Microbiota and Its Metabolites in Tumorigenesis or Development of Colorectal Cancer. *Adv Sci Weinh Baden-Wurttemberg Ger.* agosto de 2023;10(23):e2205563.
159. Sousa, DJM. Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. *Rev Chil Nutr.* dezembro de 2020;47(6):1009–17.

160. Garvey M. Intestinal Dysbiosis: Microbial Imbalance Impacts on Colorectal Cancer Initiation, Progression and Disease Mitigation. *Biomedicines*. abril de 2024;12(4):740.
161. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. agosto de 2022;28(30):4053–60.
162. Liu K, Yang X, Zeng M, Yuan Y, Sun J, He P, et al. The Role of Fecal *Fusobacterium nucleatum* and pks+ *Escherichia coli* as Early Diagnostic Markers of Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2021;2021:1171239.
163. Jin M, Shang F, Wu J, Fan Q, Chen C, Fan J, et al. Tumor-Associated Microbiota in Proximal and Distal Colorectal Cancer and Their Relationships With Clinical Outcomes. *Front Microbiol*. 2021;12:727937.
164. Dougherty MW, Jobin C. Intestinal bacteria and colorectal cancer: etiology and treatment. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2185028.
165. Rungay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. setembro de 2021;13(9):3173.
166. Li X, Hur J, Zhang Y, Song M, Smith-Warner SA, Liang L, et al. Drinking pattern and time lag of alcohol consumption with colorectal cancer risk in US men and women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. maio de 2025;117(5):971–9.
167. Zhou X, Wang L, Xiao J, Sun J, Yu L, Zhang H, et al. Alcohol consumption, DNA methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Int J Cancer*. 2022;151(1):83–94.
168. Johnson CH, Golla JP, Dioletis E, Singh S, Ishii M, Charkoftaki G, et al. Molecular Mechanisms of Alcohol-Induced Colorectal Carcinogenesis. *Cancers*. janeiro de 2021;13(17):4404.
169. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Mex)*. setembro de 2023;59(9):1646.
170. World Health Organization. Joint statement by WHO/Europe and IARC to the European Parliament – raising awareness of the link between alcohol and cancer [Internet]. 2023. [citado 30 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news/item/06-11-2023-joint-statement-by-who-europe-and-iarc-to-the-european-parliament---raising-awareness-of-the-link-between-alcohol-and-cancer>
171. Scherübl H. Tobacco Smoking and Gastrointestinal Cancer Risk. *Visc Med*. junho de 2022;38(3):217–22.
172. Vallis J, Wang PP. The Role of Diet and Lifestyle in Colorectal Cancer Incidence and Survival. Em: Morgado-Diaz JA, editor. *Gastrointestinal Cancers*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022.

173. Fu Z, Shrubsole MJ, Li G, Smalley WE, Hein DW, Cai Q, et al. Interaction of cigarette smoking and carcinogen-metabolizing polymorphisms in the risk of colorectal polyps. *Carcinogenesis*. abril de 2013;34(4):779–86.
174. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. maio de 2009;124(10):2406–15.
175. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. dezembro de 2020;115(12):1940–9.
176. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. maio de 2025. [citado 31 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
177. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. agosto de 2016;375(8):794–8.
178. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Lehoczki A, Fekete JT, Ungvari A, et al. Overweight and obesity significantly increase colorectal cancer risk: a meta-analysis of 66 studies revealing a 25–57% elevation in risk. *GeroScience*. junho de 2025;47(3):3343–64.
179. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. julho de 2015;16(7):607–19.
180. Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, et al. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol*. dezembro de 2017;46(6):1823–35.
181. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. março de 2021;15(3):790–800.
182. Gligorijević N, Dobrijević Z, Šunderić M, Robajac D, Četić D, Penezić A, et al. The Insulin-like Growth Factor System and Colorectal Cancer. *Life*. agosto de 2022;12(8):1274.
183. Miranda BCJ, Tustumi F, Nakamura ET, Shimanoe VH, Kikawa D, Waisberg J. Obesity and Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Med Kaunas Lith*. julho de 2024;60(8):1218.
184. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. junho de 2021;22(12):6434.
185. Liu Z, Zhang Y, Lagergren J, Li S, Li J, Zhou Z, et al. Circulating Sex Hormone Levels and Risk of Gastrointestinal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. julho de 2023;32(7):936–46.

186. Das PK, Saha J, Pillai S, Lam AKY, Gopalan V, Islam F. Implications of estrogen and its receptors in colorectal carcinoma. *Cancer Med.* fevereiro de 2023;12(4):4367–79.
187. Wu Z, Sun Y, Huang W, Jin Z, You F, Li X, et al. Direct and indirect effects of estrogens, androgens and intestinal microbiota on colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1458033.
188. Harvey BJ, Harvey HM. Sex Differences in Colon Cancer: Genomic and Nongenomic Signalling of Oestrogen. *Genes.* dezembro de 2023;14(12):2225.
189. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci.* agosto de 2020;21(16):5887.
190. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* março de 2021;15(3):790–800.
191. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology.* março de 2022;162(3):715-730.e3.
192. Fanizza J, Bencardino S, Allocca M, Furfaro F, Zilli A, Parigi TL, et al. Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Cancers.* agosto de 2024;16(17):2943.
193. Gamaleldin M, Qazi T, Hull T. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* junho de 2024;38(3):198–202.
194. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* agosto de 2022;28(30):4053–60.
195. Hoskin AJ, Holt AK, Legge DN, Collard TJ, Williams AC, Vincent EE. Aspirin and the metabolic hallmark of cancer: novel therapeutic opportunities for colorectal cancer. *Explor Target Anti-Tumor Ther.* 2023;4(4):600–15.
196. Shah D, Di Re A, Toh JWT. Aspirin chemoprevention in colorectal cancer: network meta-analysis of low, moderate, and high doses. *BJS.* dezembro de 2023;110(12):1691–702.
197. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* maio de 2020;31(5):558–68.
198. Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* junho de 2016;164(12):836–45.
199. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut.* março de 2020;69(3):411–44.

200. Holt AK, Najumudeen AK, Collard TJ, Li H, Millett LM, Hoskin AJ, et al. Aspirin reprogrammes colorectal cancer cell metabolism and sensitises to glutaminase inhibition. *Cancer Metab.* outubro de 2023;11(1):18.
201. Boku S, Watanabe M, Sukeno M, Yaoi T, Hirota K, Iizuka-Ohashi M, et al. Deactivation of Glutaminolysis Sensitizes PIK3CA-Mutated Colorectal Cancer Cells to Aspirin-Induced Growth Inhibition. *Cancers.* abril de 2020;12(5):1097.
202. Chen Z, Wang C, Dong H, Wang X, Gao F, Zhang S, et al. Aspirin has a better effect on PIK3CA mutant colorectal cancer cells by PI3K/Akt/Raptor pathway. *Mol Med Camb Mass.* janeiro de 2020;26(1):14.
203. Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N, et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(1):1–17.
204. Na SY, Kim KB, Lim YJ, Song HJ. Vitamin D and Colorectal Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *J Cancer Prev.* setembro de 2022;27(3):147–56.
205. Peixoto RD, Oliveira LJ de C, Passarini T de M, Andrade AC, Diniz PH, Prolla G, et al. Vitamin D and colorectal cancer - A practical review of the literature. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;32:100616.
206. Rinninella E, Mele MC, Raoul P, Cintoni M, Gasbarrini A. Vitamin D and colorectal cancer: Chemopreventive perspectives through the gut microbiota and the immune system. *Biofactors Oxf Engl.* 2022;48(2):285–93.
207. Peixoto RD, Oliveira LJC, Passarini TM, Andrade AC, Diniz PH, Prolla G, Amorim LC, Gil M, Lino F, Garicochea B, Jácome A, Ng K. Vitamin D and colorectal cancer – A practical review of the literature. *Cancer Treat Res Commun.* janeiro de 2022;32:100616.
208. Khan AA, Mannan V, Pervaiz MA, Akram A, Momin ES, Sanusi M, et al. The Role of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in the Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cureus.* 2022. 14(5):25401.
209. Ibáñez-Sanz G, Guinó E, Morros R, Quijada-Manuitt MÁ, de la Peña-Negro LC, Moreno V. Chondroitin Sulphate and Glucosamine Use Depend on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use to Modify the Risk for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* setembro de 2020;29(9):1809–16.