

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO NA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA

BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E O DESENVOLVIMENTO DO ADENOMA,
UM PRECURSOR DO CANCÊR COLORRETAL**

Porto Alegre
2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA CIRÚRGICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A ASSOCIAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E O DESENVOLVIMENTO DO
ADENOMA, UM PRECURSOR DO CÂNCER COLORRETAL

BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Vontobel Padoin

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do Grau de Mestre, pelo Programa de
Pós-graduação em Medicina e Ciências da
Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

Ficha Catalográfica

F866a Freitas, Bianca Astrogildo de

A associação entre a obesidade e o desenvolvimento do adenoma,
um precursor do Câncer Colorretal / Bianca Astrogildo de Freitas
. – 2019.

64 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Vontobel Padoin.

1. Adenoma. 2. Colonoscopia. 3. Neoplasia colorretal. 4. Obesidade. I.
Padoin, Alexandre Vontobel. II. Título.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada "A associação entre a obesidade e o desenvolvimento do adenoma, um precursor do Câncer Colorretal", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

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

RESUMO

INTRODUÇÃO: Uma das grandes preocupações no âmbito da saúde é o crescente índice de obesidade na população e a velocidade com que esse número vem aumentando. Esse crescente aumento da população obesa constitui um grave problema de saúde pública, uma vez que aumenta também o risco de inúmeras patologias associadas a obesidade e que resultam em morbimortalidade significativa, como o câncer colorretal (CCR). **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a relação da obesidade como fator de risco para o CCR, através da detecção de pólipos adenomatosos, e discutir os mecanismos que podem estabelecer uma ligação entre esta neoplasia e a obesidade. **MÉTODOS:** Foram incluídos pacientes submetidos ao exame de colonoscopia no Serviço de Proctologia do Hospital São Lucas da PUCRS entre os anos de 2017 e 2018. Dados pessoais e antropométricos, antecedentes clínicos e laudos dos exames foram analisados, a fim de verificar a correlação do IMC e a presença de pólipos adenomatosos. **RESULTADOS:** Foram estudados 142 pacientes, 74 (52,1%) homens e 68 (47,9%) mulheres, com média de 62 anos. A obesidade foi identificada em 16,2% dos pacientes. Pólipos foram encontrados em 61 pacientes (42,9%), sendo em sua maioria menores do que 1 cm. Obesos tiveram probabilidade 1,29 vez maior de apresentar adenoma colorretal que pacientes com peso normal. **CONCLUSÕES:** Este estudo, apesar de mostrar a maior presença de adenomas colorretais em indivíduos obesos, não mostrou uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de lesões pré-malignas.

Palavras-chave: Adenoma, Colonoscopia, Neoplasias colorretais, Obesidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: One of the most important concerns on health is the increased rates of obesity in population and the speed in which this number is increasing. This growing increasing in the obese population translates a serious public health problem, since it also increases the risk of several other pathologies associated with obesity and it results in a significant morbidity and mortality. Among these, it seems to be several neoplasms, such as colorectal carcinoma (CRC).

OBJECTIVE: This study aims to evaluate the relationship of obesity as a risk factor for CRC through the detection of adenoma, and to discuss the mechanisms that could establish a link between obesity and neoplasm.

METHODS: Patients who underwent colonoscopy at the Proctology Service of the São Lucas Hospital of PUCRS between the years 2017 and 2018 were included. Personal and anthropometric data, clinical history, and results of the tests were analyzed in order to verify the correlation of BMI and the presence of adenomatous polyps.

RESULTS: A total of 142 patients were studied, with a mean age of 62 years. Of the patients, 74 (52.1%) were men and 68 (47.9%) were women. Obesity was identified in 16.2% of the patients. Polyps were found in 61 patients (42.9%), mostly smaller than 1 cm. Obese individuals were 1.29 times more likely to present colorectal adenoma than patients with normal weight.

CONCLUSIONS: This study, although showing the greater presence of colorectal adenomas in obese individuals, did not show a significant difference in the occurrence of premalignant lesions.

Key words: Adenoma, Colonoscopy, Colorectal Neoplasms, Obesity

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Estimativas de câncer no Brasil para o ano de 2018 com exceção do câncer de pele não melanoma (INCA).....	15
FIGURA 2 – Modelo de carcinogênese colorretal	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classificação internacional da obesidade segundo o IMC.....	20
TABELA 2 – Distribuição de frequências das variáveis sexo, idade, índice de massa corporal e circunferência abdominal nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142 – Porto Alegre, 2018).....	33
TABELA 3 – Distribuição de frequências da indicação do exame nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142 – Porto Alegre, 2018).	34
TABELA 4 – Distribuição de frequências dos antecedentes clínicos nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142 – Porto Alegre, 2018).....	35
TABELA 5 – Distribuição de frequências dos achados nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142, Porto Alegre, 2018).....	35
TABELA 6 – Análise da associação das variáveis sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) com a ocorrência de adenomas colorretais nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142, Porto Alegre, 2018).	37

ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	gene APC
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CCR	Câncer colorretal
CA	Circunferência abdominal
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DDC	<i>Deleted in colorectal carcinoma</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EUA	Estados Unidos da América
FUP	<i>Follow up</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HFCCR	História Familiar de Câncer Colorretal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IC	Intervalo de confiança
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
IGFBP	<i>Insulin-like growth factor binding protein</i>
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
K-RAS	<i>v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog</i>
MCP	proteína quimiotática de monócitos
NF- κ B	<i>Nuclear factor-κB</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
P53	<i>Tumor protein p53</i>
RCU	Retocolite Ulcerativa
RR	Risco relativo
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate-1</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	Câncer Colorretal	14
2.1.1	Epidemiologia	14
2.1.2	Adenomas Colorretais	16
2.1.3	Sequência adenoma-carcinoma	17
2.1.4	Deteção das lesões precursoras	17
2.2	Obesidade	19
2.2.1	Diagnóstico e Classificação	19
2.2.2	Epidemiologia	20
2.3	Obesidade e Câncer	21
2.3.1	Fisiopatologia.....	22
2.3.2	Obesidade e o Câncer Colorretal	24
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo Geral	26
3.2	Objetivos específicos	26
4	JUSTIFICATIVA.....	27
5	METODOLOGIA	28
5.1	Delineamento	28
5.2	Local do estudo	28
5.3	População do estudo.....	28
5.4	Coleta de dados	29
5.5	Procedimentos antropométricos.....	29
5.6	Procedimentos endoscópicos	30
5.7	Método de análise estatística.....	31
5.7.1	Estatísticas descritivas	32
5.7.2	Fatores associados ao evento.....	32
6	RESULTADOS.....	33
7	DISCUSSÃO	38
8	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
10	ANEXOS	47

10.1	Aprovação pela Comissão de Pesquisa da Medicina	47
10.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	51
10.3	Artigo Original	54

1 INTRODUÇÃO

Acometendo aproximadamente 1 milhão de pessoas por ano, o câncer colorretal (CCR) é um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo. É uma afecção comum em países desenvolvidos e sua incidência tem aumentado progressivamente nos países em desenvolvimento [1]. Nos Estados Unidos (EUA), apesar da pequena redução na incidência do CCR durante as últimas décadas, essa doença continua sendo responsável por grande impacto na saúde pública e na mortalidade por câncer daquele país [2]. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) estima para 2019 que sejam diagnosticados 101.420 novos casos de câncer de cólon e 44.180 mil novos casos de câncer de reto nos EUA [3]. Esse quadro vem se alterando com um número crescente de evidências relacionadas aos programas de rastreamento do CCR e sua eficácia na redução da incidência e mortalidade dessa doença [4] [5].

Conhecidamente como lesões pré-malignas, umas vez que antecedem o CCR em 10 a 15 anos, os adenomas colorretais são as neoplasias benignas mais comuns do cólon e reto, e correspondem a cerca de 70% de todos os pólipos intestinais [6]. Embora apenas 1 em cada 100 a 200 adenomas virá a tornar-se maligno, todos os adenocarcinomas do intestino grosso surgem em um epitélio displásico. Com base nessa teoria, é razoável considerar que os adenomas e carcinomas devem ter características epidemiológicas semelhantes e compartilhar uma etiologia comum. Até o momento, fumar, uma dieta rica em gordura e baixa em fibras, e inatividade física foram sugeridos como fatores de risco para o desenvolvimento de adenomas colorretais [7]. Quanto à associação entre o aumento do índice de massa corporal e adenomas, entretanto, resultados inconsistentes têm sido relatados em vários estudos epidemiológicos.

A prevalência de sobrepeso e obesidade está aumentando significativamente em diversas populações do mundo, incluindo o Brasil [8]. Mais alarmante do que o aumento do número de pessoas com sobrepeso ou obesidade em si, é a velocidade com que esse número vem aumentando. Em quatro anos, a população obesa passou de 11,5% para 13% da população mundial adulta. E a projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos [9].

O excesso de peso e a obesidade estão na origem de pelo menos 2,8 milhões de mortes por ano [9], principalmente pelas complicações que acarreta, e que diminuem a longevidade de um indivíduo obeso. Grande parte da incapacidade e dos custos com saúde associados com a obesidade têm sido atribuídos ao aumento do risco de diversas doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas o câncer [10]. Evidências científicas apontam para forte associação entre obesidade e risco aumentado de câncer de cólon e reto, mama, endométrio, esôfago, pâncreas, vesícula biliar e rins [11] [12] [13]. Os indivíduos obesos têm cerca de 1,5 a 3,5 vezes mais chances de desenvolver estas neoplasias quando comparados com indivíduos com peso normal [14]. Foi estimado que nos EUA 14 a 20% de todas as mortes por câncer estejam relacionadas com o excesso de peso e a obesidade [9].

Acredita-se que a disfunção do tecido adiposo, como consequência da obesidade, desempenhe um papel na carcinogênese por afetar a resistência à insulina e a produção de diversas adipocinas e citocinas inflamatórias. Assim, a inflamação induzida pela obesidade seria um importante elo entre o excesso de peso e o desenvolvimento de neoplasias malignas. Além disso, o estresse oxidativo como parte da inflamação crônica poderia criar um ambiente favorável ao desenvolvimento de tumores.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer Colorretal

O CCR é uma neoplasia que acomete os segmentos do intestino grosso (cólon, reto e ânus). Considerado um problema de saúde pública no mundo devido a sua incidência e mortalidade elevadas [15], o CCR é identificado como o terceiro tipo de câncer mais comum a nível global, situando-se após os cânceres de pulmão e mama [9]. Melhores chances de cura e menor morbimortalidade ocorrem quando há detecção precoce da doença, o que acontece na minoria dos casos, embora o CCR apresente uma lesão precursora benigna, o pólipó adenomatoso.

Considerada uma doença com evolução frequentemente silenciosa, o CCR apresenta sinais e sintomas discretos na fase inicial e que só são perceptíveis quando a doença já atingiu um estado avançado. Em virtude disso, aproximadamente 65% dos pacientes apresentam doença avançada ao diagnóstico [16].

2.1.1 Epidemiologia

O número de casos de câncer vem apresentando um aumento considerável em todo o mundo, configurando-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública [17]. A estimativa mundial mostra que ocorreram 14,1 milhões (exceto câncer de pele não melanoma) casos novos de câncer e 8,2 milhões óbitos no ano de 2012, com um discreto predomínio do sexo masculino tanto na incidência (53%) quanto na mortalidade (57%) [18].

O Instituto Nacional de Câncer (INCA), através da Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação de Prevenção e Vigilância, elabora, bianualmente, uma publicação sobre as Estimativas de Câncer no Brasil. Os dados são obtidos a partir dos Registros de Câncer de Base Populacional e Hospitalares nacionais e do Sistema de Informações sobre mortalidade, que englobam centros de coleta, armazenamento e análise de informações detalhadas sobre casos e tratamentos de câncer em populações específicas de capitais brasileiras.

Estima-se a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer no Brasil, para o biênio 2018-2019, para cada ano, sem considerar o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos) [18]. O CCR possui relevância epidemiológica em nível mundial, uma vez que é a terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada, e a segunda principal causa de morte por câncer, levando a mais de 50.000 mortes anualmente [19]. Essa doença, ainda que com maior incidência nos países mais desenvolvidos, tem tido significativo aumento no Brasil, relacionado à maior expectativa de vida, à crescente industrialização, à globalização e a mudanças dietéticas [20].

FIGURA 1 – Incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Estimativas de câncer no Brasil para o ano de 2018 com exceção do câncer de pele não melanoma (INCA).

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%		HomensMulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. [18]

De acordo com a publicação "Estimativas 2018: Incidência de Câncer no Brasil", editada pelo INCA, o CCR apresenta-se como o terceiro tumor mais frequente no sexo masculino e o segundo no sexo feminino (FIGURA 1). Estimam-se cerca de 17 mil casos novos de CCR em homens e mais de 18 mil em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil [18]. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres. Excetuando-se os tumores de pele não

melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na Região Sudeste, o terceiro nas Regiões Sul e Centro-Oeste e o quarto nas Regiões Nordeste e Norte. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste e Sul, e ocupa a terceira posição nas Regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte [18].

2.1.2 Adenomas Colorretais

Os pólipos colorretais são protrusões mucosas do cólon e do reto, sendo a sua grande maioria de potencial maligno baixo ou nulo. As lesões precursoras do CCR, os pólipos adenomatosos, frequentemente tem crescimento lento, com potencial de malignização proporcional ao tamanho do componente viloso e ao grau de displasia [21]. Em 95% dos casos das neoplasias malignas colorretais, eles são a parte inicial da cascata de carcinogênese, e podem ser diagnosticados e removidos através da colonoscopia.

Baseado no modelo da carcinogênese colorretal descrito por Fearon & Vogelstein em 1990 [22] (FIGURA 2) o adenoma representa o principal precursor do CCR e a sua incidência corre em paralelo a esta neoplasia [23]. Mais frequentemente diagnosticados no sexo masculino, os adenomas representam entre 51 a 67% das lesões precursoras do CCR e, apesar de representarem o principal tipo de lesão pré-cancerígena, apenas 5% dos adenomas evoluem para o CCR [24].

Os pólipos adenomatosos surgem como resultado da displasia proliferativa epitelial, que pode variar entre displasia de baixo grau e alto grau, sendo a primeira mais frequente (70-90%). Baseados na arquitetura, os adenomas podem ser classificados em tubulares, que corresponde a maioria dos adenomas, vilosos e túbulo-vilosos. A displasia de alto grau tem maior risco de evolução para carcinoma e associa-se mais frequentemente ao subtipo de adenoma com arquitetura vilosa, no entanto, todos os graus de displasia podem ser encontrados em qualquer subtipo de adenoma (incluindo dimensão e morfologia) [25] [26].

2.1.3 Sequência adenoma-carcinoma

A forma esporádica do CCR representa cerca de 70% dos casos, e é mais frequentemente observada em indivíduos a partir dos 50 anos de idade. Tal apresentação geralmente é associada aos efeitos de envelhecimentos e fatores ambientais, que resultam em alterações na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA) do genoma das células neoplásicas, conduzindo à desregulação das vias celulares e perturbando o seu normal crescimento, proliferação e morte celular.

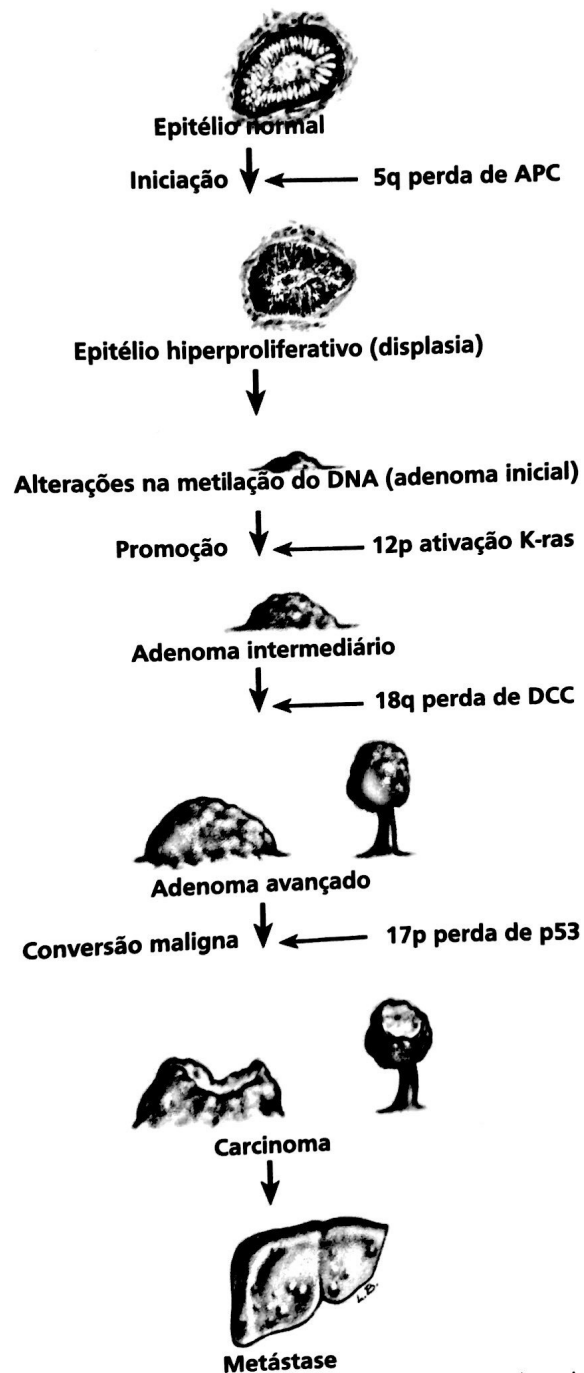
O CCR desenvolve-se a partir de alterações genéticas distintas e cumulativas nos genes supressores de tumor e oncogenes, que levam o pólipó adenomatoso a progredir lentamente de estágios iniciais benignos até o surgimento do câncer. Segundo o modelo de Fearon e Vogelstein, (FIGURA 2), na maioria dos casos a primeira alteração é a perda precoce de APC, gene supressor tumoral, marcando o estágio para múltiplas anormalidades cromossômicas que por sua vez causam perda de expressão do gene pela heterozigiosidade. Este evento é seguido de mutações no gene *k-ras*, que ativa uma cascata de sinalização intracelular e promove o crescimento adenomatoso. A subsequente deleção do braço longo do cromossoma 18 e a inativação dos genes DDC e SMAD4, ambos envolvidos na via de sinalização do fator de crescimento TGF- β , estão relacionadas ao surgimento do adenoma avançado. As mutações no gene *p53* localizados no braço curto do cromossomo 17 levam a inativação do mesmo, o que favorece a transição de adenoma tardio para carcinoma. Alterações genômicas a partir desse ponto contribuem para aumentar o potencial metastático do tumor.

2.1.4 Detecção das lesões precursoras

A colonoscopia tem sido o principal método para o diagnóstico do CCR e para a detecção e ressecção endoscópica das lesões pré-neoplásicas [28]. O objetivo do rastreio do CCR é identificar a doença ainda em fase latente, detectando lesões benignas precursoras ou lesões malignas em fase precoce, de modo a ser tratada antes que represente uma ameaça para o indivíduo. Estudos estimaram que a colonoscopia leva a uma redução da incidência e da

mortalidade do CCR, uma vez que, em um mesmo procedimento, é possível a visualização direta da mucosa ao longo de todo do cólon e realização de biópsias e polipectomias [29] [30].

FIGURA 2 – Modelo de carcinogênese colorretal



Fonte: (Redesenhado de Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic modelo of colorectal cancer tumorigenesis*. Cell.. 1990;61 (5):759-767.) [27]

As diretrizes da *American Cancer Society* (ACS) identificaram a redução da incidência e da mortalidade do CCR como os principais benefícios da triagem. Em virtude disso, a recomendação da nova diretriz de 2018 da ACS é o início do rastreio do CCR aos 45 anos de idade, para adultos com risco médio [31].

Contudo, acredita-se que até 26% de adenomas e 2% de adenomas avançados não são detectados através de colonoscopia [23]. Por isso, estratégias mais sensíveis e menos invasivas, tais como a aplicação de testes moleculares baseados em alterações genéticas, epigenéticas e proteômicas, e sua detecção no sangue, urina, e fezes, tem sido estudadas com o objetivo de melhorar o rastreamento do CCR. Cedo o tratamento é mais efetivo e tem menor morbidade e mortalidade. Além disso, a remoção endoscópica de adenomas reduz a incidência de CCR, interrompendo a progressão das lesões precursoras do câncer [32].

2.2 Obesidade

2.2.1 Diagnóstico e Classificação

Sobrepeso e obesidade são caracterizados como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura, que pode ocasionar impacto relevante na saúde [33]. Indivíduos com sobrepeso/obesidade têm um aumento do risco de morbidades, devido à associação com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença arterial coronariana, dislipidemias, síndrome metabólica, osteoartrite, distúrbios do sono e problemas psicossociais [33].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a definição de obesidade consiste no acúmulo excessivo de gordura corporal, o qual pode atingir graus capazes de trazer prejuízo à saúde. Para aferir o excesso de gordura corporal, utiliza-se a medida do Índice de Massa Corporal (IMC), dada pela razão entre o peso em quilogramas e a altura ao quadrado em metros, conforme apresentado na tabela 1. O IMC é um bom indicador, mas não totalmente correlacionado com a gordura corporal. Portanto, o ideal é que o IMC

seja usado em conjunto com outros métodos. A associação da medida da circunferência abdominal (CA) com o IMC pode oferecer uma forma combinada de avaliar de risco e ajudar a diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas [8].

TABELA 1 – Classificação internacional da obesidade segundo o IMC

Classificação	IMC (kg/m²)	Risco de comorbidades
<i>Magro ou Baixo peso</i>	< 18,5	Normal ou elevado
<i>Normal ou Eutrófico</i>	18,5-24,9	Normal
<i>Sobrepeso ou Pré-obeso</i>	25,0 a 29,9	Pouco Elevado
<i>Obesidade I</i>	30,0 a 34,9	Elevado
<i>Obesidade II</i>	35,0 a 39,9	Muito elevado
<i>Obesidade Grave III</i>	≥ 40,0	Muitíssimo elevado

Fonte: Diretrizes brasileiras de obesidade / ABESO, 2016 [8].

2.2.2 Epidemiologia

A obesidade é um problema de proporções mundiais e sua prevalência triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1.900 milhões de adultos com mais de 18 anos estavam em sobrepeso, destes, mais de 650 milhões são obesos [35]. Neste ano, entre os adultos maiores de 18 anos, 39 % estavam em sobrepeso e 13 % estavam obesos. Em 2016, 41 milhões de crianças acima de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesidade [35].

No Brasil, em 2017, após anos de crescimento, houve uma tendência a estabilidade na prevalência de obesidade e excesso de peso nas capitais do país. O levantamento mostra que quase 1 em cada 5 brasileiros (18,9%) são obesos e que mais da metade da população das capitais brasileiras (54,0%) estão com excesso de peso [34]. Houve um aumento de 26,3% no excesso de peso nos últimos 10 anos, enquanto a obesidade se mantém estável nos últimos 4 anos [34]. Conforme dados recentes do Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE) no Brasil, em 25 anos a prevalência da obesidade duplicou em mulheres e quadruplicou em homens deixando metade da população com excesso de peso; e a prevalência de excesso de peso em crianças de 5 a 9 anos foi de 33,3% e entre 10 a 19 anos foi de 21,7%. A obesidade é fator de risco para doenças crônicas, as quais respondem por 72% dos óbitos no país.

2.3 Obesidade e Câncer

A associação entre a obesidade e o câncer tem sido alvo de um interesse crescente nos últimos anos [35]. Estudos epidemiológicos demonstram que o aumento da adiposidade está associado com o aumento da incidência de uma grande variedade de tipos de câncer, incluindo cólon e reto, ovário, endométrio, vesícula, esôfago, pâncreas, rim, fígado, próstata e certas células hematopoiéticas [13] [36]. Além disso, sabe-se que o excesso de peso em homens e mulheres resulta em pior prognóstico e no aumento do risco de morte. Um grande estudo prospectivo conduzido por Calle et al. [12] examinando o papel da obesidade ou excesso de adiposidade em pacientes com obesidade e câncer mostrou que o aumento do peso corporal foi associado a taxas de mortalidade aumentadas para todos os cânceres. A obesidade aumentou a taxa de mortalidade nos EUA em 52% nos homens e 62% nas mulheres [12]. E, caso a obesidade fosse prevenida, poderiam ser evitados aproximadamente 10% dos casos de morte por câncer em fumantes e 14 a 20% dos casos de morte por câncer em não fumantes [37]. Isso também é observado em revisões sistemáticas da literatura entre mulheres com câncer de mama [38] e constitui uma justificativa chave para recomendações de controle de peso entre sobreviventes de câncer, também mencionadas em diretrizes clínicas da ASCO [39].

Dessa forma, é notável que as modificações metabólicas ocasionadas pela obesidade corroboram para a criação de um ambiente favorável que irá promover o desenvolvimento tumoral.

2.3.1 Fisiopatologia

Mecanismos biológicos relacionados à obesidade e câncer são complexos e incluem hormônios relacionados à obesidade, fatores de crescimento, balanço energético e restrição calórica, múltiplas vias de sinalização e processos inflamatórios, que afetam tanto a promoção quanto a progressão das células cancerosas.

Além de ser um órgão de reserva energética, o tecido adiposo também é considerado um órgão endócrino, uma vez sintetiza e secreta um conjunto de esteróides sexuais, peptídeos bioativos como as adipocinas, envolvidas na regulação fisiológica do metabolismo energético, na ingestão alimentar, na sensibilidade insulínica e na resposta do sistema imune, dentre outras funções. De fato, a obesidade está fortemente associada às mudanças nas funções fisiológicas do tecido adiposo, levando à resistência insulínica, à inflamação crônica e a síntese alterada de adipocinas, que podem estar associados à carcinogênese e à progressão tumoral.

Uma vez que a obesidade e o excesso de peso caracterizam-se por um estado de hiperinsulinemia e resistência à insulina, acredita-se que o excesso crônico desse hormônio reduz os níveis de proteína ligante de IGF (IGFBP1 e IGFBP2), o que favorece o desenvolvimento tumoral devido as mudanças no ambiente celular.

Ademais, a obesidade também pode ser definida por um estado de inflamação subclínica, produzindo várias citocinas inflamatórias. Em 1863 Rudolf Virchow observou um infiltrado linforeticular como reflexo da origem da neoplasia, porém essa ligação entre inflamação e câncer permaneceu negligenciada por muitos anos [40]. Somente na última década que fortes evidências mostraram a resposta inflamatória favorecendo a ativação da tumorigênese e carcinogênese [41].

É estimado que aproximadamente 10 a 15% de todos os tumores apresentem um foco inflamatório que antecede a progressão tumoral, como, por exemplo, a doença inflamatória intestinal e o risco aumentado de câncer de cólon; a gastrite induzida por *Helicobacter pylori* e o maior risco de câncer gástrico; e as hepatites virais B e C e o risco aumentado de câncer hepático, dentre outros [40].

A inflamação crônica age como um fator de regulação da promoção e progressão tumoral através de vários mecanismos como: aceleração da proliferação celular, evasão da apoptose e aumento da angiogênese e da metástase. Os adipócitos e as células do sistema imune agem em conjunto, produzindo uma série de mediadores pró-inflamatórios. Esse perfil inflamatório do tecido adiposo disfuncional é caracterizado pelo aumento da secreção das citocinas pró-inflamatórias, incluindo prostaglandina E2, interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e pela redução da expressão da adipocina anti-inflamatória adiponectina [42] [43].

A liberação de ácidos graxos insaturados pelo tecido adiposo hipertrófico proporciona uma estimulação inflamatória adicional através de suas interações com receptores do tipo *toll like* (TLRs) e subsequente ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Além disso, os oncogenes e os carcinógenos também podem provocar a ativação do NF- κ B, enquanto que substâncias com propriedades quimiopreventivas podem interferir na sua ativação.

A produção de citocinas inflamatórias e outros mediadores que interferem na sinalização insulínica pode também ser ocasionada pela infiltração de macrófagos no tecido adiposo, característica da inflamação induzida pela obesidade. Sendo que o principal mecanismo pelo qual os sinais inflamatórios interferem com a ação da insulina envolve modificações pós-traducionais das moléculas dos substratos do receptor de insulina, ativando o IKK β e JNK, que desempenham papéis-chave na relação entre obesidade, resistência à insulina e carcinogênese.

Sendo assim, os processos de proliferação e morte celular são fortemente impactados pela obesidade e citocinas inflamatórias produzidas pelas células imunes que infiltram o tecido tumoral, as quais servem como fatores mitogênicos e de sobrevivência para as células pré-malignas ou para as cancerígenas. Nesse sentido, pode-se dizer que obesidade e câncer estão unidos pelo processo inflamatório. Com isso, o processo inflamatório contribui para a sustentação de todo o metabolismo tumoral, tornando-se um importante mecanismo alvo para novas terapêuticas visando o controle do desenvolvimento tumoral.

2.3.2 Obesidade e o Câncer Colorretal

O CCR é um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo, acometendo 1 milhão de pessoas por ano, e mortalidade de aproximadamente 33% no mundo desenvolvido [44], correspondendo a terceira causa de óbito por câncer no Brasil [18]. A incidência e mortalidade do CCR vem aumentando ano a ano, e esse aumento deve-se a uma maior frequência de algumas doenças que aumentam o risco de CCR, e do hábito de vida, principalmente.

Em 2001, a *International Agency for Research into Cancer* (IARC) reconheceu o CCR como uma neoplasia associada à obesidade [45], e em 2007 o relatório do *World Cancer Research Fund* (WCRF) concluiu haver evidência suficiente para considerar a gordura corporal como fator de risco para o CCR [36].

A despeito da obesidade estar associada ao elevado risco para o desenvolvimento do câncer CCR, há diferenças significativas relacionadas ao sexo e ao local de ocorrência dessa neoplasia. A associação entre o IMC e o risco para o câncer de cólon é positiva para ambos os sexos, sendo maior nos homens, $RR=1.24$, e menos evidente nas mulheres, $RR=1.09$ [46]. Em contrapartida, a associação com o câncer de reto é inconsistente e presente apenas nos homens, com risco relativo de 1.09.

Existem algumas hipóteses para essa diferença entre os sexos. Uma delas se refere à adiposidade central, frequentemente encontrada no sexo masculino e que pode ter um desempenho importante na fisiopatologia da associação entre a obesidade abdominal e o aumento do risco para o CCR [47]. Evidências epidemiológicas que estabelecem a hiperinsulinemia como fator de risco para o CCR reforçam essa associação.

Os efeitos do IGF-1 na promoção de determinados cânceres são bem estabelecidos. O aumento na biodisponibilidade dessa proteína está relacionado à hiperinsulinemia. Além disso, a insulina interage nesse eixo fisiológico reduzindo a síntese de IGFBP [48]. Dados epidemiológicos laboratoriais e clínicos são convergentes no que se refere às interações fisiológicas do IGF-1 à gênese do câncer colorretal [49] [50]. Além disso, as altas concentrações plasmáticas do peptídeo C e as baixas concentrações plasmáticas do IGFBP foram implicadas no aumento da mortalidade entre pacientes que passaram por

ressecção cirúrgica do câncer de cólon [51]. Esse conjunto de dados levou à hipótese de que as concentrações circulantes de insulina e IGFBP-1 poderiam ser potenciais mediadores entre a associação dos efeitos da obesidade e a mortalidade verificada nos pacientes após ressecção do câncer de cólon.

Em relação às citocinas e hormônios sintetizados no tecido adiposo (adipocinas) estudos recentes comprovaram suas participações nos processos oncogênicos. A leptina, cujas concentrações circulantes estão fortemente relacionadas ao montante de tecido adiposo corporal, assim como à resistência insulínica, foi relacionada à progressão do câncer de cólon em modelos experimentais.

A leptina está correlacionada positivamente com os estoques de gordura e o estado nutricional e tem sido extensivamente estudada como um mediador potencial do câncer relacionado à obesidade. Esse hormônio transmite informações ao cérebro sobre o *status* de energia corporal armazenada na forma de tecido adiposo e suas concentrações aumentam nos estados de excesso de alimentação. A leptina implanta a progressão do câncer pela ativação das vias PI3K, MAPK e STAT3. Em contrapartida, a adiponectina é secretada principalmente pelo tecido adiposo visceral e, ao contrário da leptina, é inversamente associada a obesidade, hiperinsulinemia e inflamação. Além disso, a adiponectina pode exercer efeitos anticancerígenos, diminuindo o fator de crescimento insulina / fator semelhante à insulina (IGF) -1 e mTOR via ativação da proteína quinase 5-ativada por AMPK, e exercendo ações antiinflamatórias via inibição do fator nuclear kappa-light-enhancer de células B ativadas (NF-B).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a obesidade e o câncer colorretal através da detecção de pólipos adenomatosos, lesões pré-malignas, em pacientes submetidos a colonoscopia pela Equipe de Coloproctologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a distribuição de frequências das variáveis sexo, idade e índice de massa corporal em indivíduos submetidos a colonoscopia;

Avaliar a distribuição de frequências dos antecedentes clínicos nos indivíduos submetidos a colonoscopia;

Avaliar a frequência dos achados durante os exames de colonoscopia;

Comparar a composição corporal e os achados durante os exames de colonoscopia entre homens e mulheres;

Avaliar a associação das variáveis sexo, idade e IMC com a ocorrência de adenoma.

4 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença crônica grave que leva à mortalidade e ao desenvolvimento de outras doenças crônicas. Frente a crescente prevalência da obesidade e as elevadas incidências e mortalidade do CCR, se faz necessário avaliar essa relação. Por esse motivo julgamos essencial analisar o risco de adenomas colorretais, lesões precursoras do CCR, associado ao IMC elevado, uma vez que a obesidade consiste em um fator de risco potencialmente modificável através de estratégias de prevenção.

Será avaliado se o risco de adenomas difere entre os sexos, raça e diferentes localizações no cólon. A verificação da existência dessa associação vem reforçar a importância do controle do peso corporal e da acumulação de gordura em excesso no organismo.

5 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução nº. 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (**CAAE:** 79599917.7.0000.5336) (ANEXO 10.1).

5.1 Delineamento

Para atender os objetivos da investigação, adotou-se um estudo transversal, com pacientes consecutivos, de natureza quali-quantitativa.

5.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital São Lucas da PUCRS, no Setor de Endoscopia do referido hospital.

5.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes que procuraram o Serviço de Endoscopia do HSL a fim de realizar o exame de Colonoscopia. Assim, a amostra foi representada por 150 indivíduos de ambos os sexos que aceitaram participar do estudo, faixa etária entre 18 e 90 anos, submetidos ao exame de Colonoscopia com a Equipe do Coloproctologia, no período de dezembro de 2017 a dezembro de 2018.

Os critérios utilizados para inclusão no estudo foram realizar exames completos, ou seja, atingindo a visualização do intestino grosso até o ceco, com a preparação adequada do cólon. Foram excluídos pacientes que repetiram o exame no intervalo do estudo, exame incompleto ou mal preparo colônico.

5.4 Coleta de dados

Inicialmente, foi elaborada uma ficha para preenchimento dos dados pesquisados. Os pacientes antes de realizarem o exame de colonoscopia foram convidados a participarem do estudo. Todos os pacientes que autorizaram o uso de seus dados procederam a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 10.2).

A coleta de dados clínicos, antropométricos e dos exames endoscópicos foi realizada pelo pesquisador e por um grupo de auxiliares, acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS, devidamente treinados e capacitados para tal. Este projeto não interferiu de forma alguma na rotina de atendimento dos indivíduos em pesquisa, uma vez que nenhum procedimento foi realizado em função deste trabalho e os dados coletados não interferiram no seu tratamento. O estudo não apresentou nenhum problema ético, visto que não afetou de forma alguma o tratamento do paciente, além de ter total confidencialidade e sigilo.

5.5 Procedimentos antropométricos

O peso foi aferido em balança devidamente calibrada com capacidade máxima para 150 Kg e subdivisão em 100 g. Para esta mensuração, o paciente foi posicionado de pé, devendo estar descalço e com o mínimo de roupa possível, permanecendo ereto e com os pés juntos no centro da balança, braços ao longo do corpo para evitar possíveis alterações de leitura das medidas. Este procedimento foi realizado antes da realização do exame.

A estatura foi determinada utilizando antropômetro vertical milimetrado com escala de 0,5 cm. O paciente foi colocado na posição ortostática, descalço, mantendo os calcanhares, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o aparelho. A medida foi realizada com o cursor com ângulo de noventa graus em relação à escala.

Para aferição da circunferência abdominal, o paciente foi colocado em pé, com o abdome relaxado, braços estendidos e peso igualmente distribuído entre as pernas, com os pés próximos e paralelos. A região da cintura estava desprovida de roupa. A medida foi realizada ao final da expiração, colocando uma fita métrica flexível e inelástica, horizontalmente ao redor da cintura, no

ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, utilizando fita métrica com precisão de 0,1 cm. A tensão aplicada à fita foi para ajustá-la firmemente em torno da cintura, sem enrugar a pele nem comprimir os tecidos subcutâneos.

O cálculo de IMC, ou índice de Quetelet, foi realizado por meio da fórmula que relaciona o peso, em Kg, com a altura ao quadrado (m^2), sendo adotados como ponte de corte para avaliar o estado nutricional aqueles preconizados pela OMS (TABELA 1).

5.6 Procedimentos endoscópicos

A colonoscopia foi agendada pelo paciente, conforme normas do Serviço de Endoscopia do HSL da PUCRS. Pouco antes do exame, realizou-se uma entrevista individual, com a finalidade de avaliar a inclusão do paciente no estudo, considerando o protocolo deste trabalho. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, coletaram-se os dados do paciente.

O preparo para colonoscopia incluiu uma dieta padrão líquida sem resíduos e duas drágeas do laxante bisacodil 5mg (Dulcolax®, Boehringer Ingelheim, São Paulo) na véspera do exame. Prescreveram-se 1000 ml de Manitol a 10% a serem ingeridos em duas horas no dia do exame, e foi liberado o consumo de líquidos claros ou água durante o preparo, até duas horas antes do início do exame.

As colonoscopias foram executadas por uma única Equipe, composta por um médico coloproctologista e dois médicos residentes sob sua supervisão, e realizadas desde o canal anal até o ceco ou o íleo terminal. Foi realizada sedação em todos os pacientes com cloridrato de fentanila (1 a 3 ml) e propofol (10 a 20 ml) intravenosos, por médico anestesiológico, sob monitorização contínua por oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva e eletrocardiograma contínuo. Escopolamina intravenosa (10 mg) foi utilizada em todos os pacientes para diminuir o peristaltismo e aumentar visão de lesões.

A posição inicial do paciente empregada para a realização do exame foi o decúbito lateral esquerdo e os exames foram realizados com aparelho de colonoscopia Olympus OF TYPE H170L.

Todas as lesões eventualmente encontradas foram caracterizadas no que se refere a localização e tamanho, e retiradas por polipectomia endoscópica,

com alça diatérmica e corrente elétrica tipo corte. As lesões planas, profundas ou de dimensões maiores de 25 mm foram apenas biopsiadas. No que se refere a localização, ela foi determinada pela avaliação conjunta do aspecto endoscópico do cólon, do comprimento inserido do tubo, da visualização da luz do equipamento e da resposta no monitor à palpação da parede abdominal durante o exame. Para a estimativa do tamanho das lesões, foi empregada a comparação com a extremidade de uma pinça de biópsia (Olympus® *biopsy forceps*) fechada (diâmetro externo de 2,3 mm) ou aberta (diâmetro de abertura de 8 mm).

Todos os achados à colonoscopia foram anotados em uma planilha contendo todos os dados dos pacientes e documentados por laudo do endoscopista e exame anatomopatológico, quando realizados.

Após a conclusão do exame, todos os pacientes permaneceram em sala de recuperação pós-anestésica, em repouso, sob observação médica e de enfermagem. Em seguida, foram liberados para o retorno ao domicílio, sob acompanhamento responsável, com orientações médicas e com telefones de contato para casos de intercorrências.

5.7 Método de análise estatística

Foi construído um banco de dados utilizando-se o software R (The R Project for Statistical Computing) para o processamento e análise dos dados. Os dados foram transcritos para o Protocolo de coleta de dados “A associação entre a obesidade e o adenoma colorretal” e então tabulados e analisados. Os seguintes parâmetros foram verificados em todos os pacientes do estudo:

a) Dados pré-exame:

- Data da Colonoscopia;
- Idade;
- Sexo;
- Peso;
- Altura;
- IMC;
- Medida da circunferência abdominal;
- Presença de comorbidades;

b) Dados pós-exame:

- Preparo adequado do cólon;
- Exame completo até o ceco e/ou íleo terminal;
- Número de pólipos detectados;
- Tamanho dos pólipos;
- Localização no cólon;
- Anatomopatológico.

5.7.1 Estatísticas descritivas

Foram feitas análises descritivas das variáveis categóricas utilizadas no estudo, com elaboração de tabelas de distribuição de frequências, observação dos valores mínimos e máximos, e cálculo de médias, desvios-padrão e mediana.

5.7.2 Fatores associados ao evento

Primeiramente foi realizado um estudo de independência entre as variáveis de presença de pólipos com as variáveis que indicam obesidade, tanto por faixa de IMC quanto por faixa de circunferência abdominal (obesidade visceral). Para tais testes foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson a um nível de significância de 5%. Ou seja, para aceitar a hipótese de variáveis dependentes (obesidade ser fator de risco para o CCR) fixou-se o nível de significância estatística em um valor-p menor ou igual a 0,05.

6 RESULTADOS

Foram avaliados um total de 150 pacientes que aceitaram participar do estudo, porém 8 indivíduos foram excluídos por apresentarem exame incompleto e/ou mal preparo colônico. Foram estudados 142 pacientes, sendo 74 (52,1%) do sexo masculino e 68 (47,9%) do sexo feminino, com idades entre 22 e 85 (média de $61 \pm 11,05$) anos (TABELA 2). O preparo colônico foi apropriado em todos os pacientes estudados, permitindo a realização do exame colonoscópico de forma satisfatória, com progressão do aparelho até o ceco ou o íleo terminal e observação adequada de todo o intestino grosso. Não houve, nesta casuística, complicações em relação à colonoscopia nem ao ato anestésico (sedação).

TABELA 2 – Distribuição de frequências das variáveis sexo, idade, índice de massa corporal e circunferência abdominal nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142 – Porto Alegre, 2018).

<i>Variáveis</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Sexo		
<i>Masculino</i>	74	52,1%
<i>Feminino</i>	68	47,9%
Idade		
<i>< 50 anos</i>	15	10,6%
<i>50 a 60 anos</i>	46	32,4%
<i>≥ 60 anos</i>	81	57,0%
IMC		
<i>Magro (<18,5 kg/m²)</i>	02	1,4%
<i>Normal (18,5 a 24,9 kg/m²)</i>	54	38,0%
<i>Sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m²)</i>	63	44,4%
<i>Obesidade (≥30,0 kg/m²)</i>	23	16,2%
Circunferência abdominal		
<i>Homens</i>		
<i>< 94 cm</i>	5	6,7%
<i>≥ 94 cm</i>	69	93,2%
<i>Mulheres</i>		
<i><80 cm</i>	13	19,1%
<i>≥80 cm</i>	55	80,9%

Com relação ao índice de massa corporal, 38% dos pacientes apresentavam IMC normal (18,5 a 24,9 kg/m²) e 16,2% foram considerados obesos de acordo com a Classificação Internacional da Obesidade segundo o IMC (TABELA 1). Dos 142 pacientes avaliados, foram identificados 124 pacientes com obesidade visceral, sendo que dos 74 homens, 93,2% possuíam obesidade abdominal, e das 68 mulheres, 80,2% a possuíam.

A Tabela 3 mostra que a principal indicação médica para realização do exame foi o rastreamento do CCR, observado em 45 pacientes (31,7%), seguida do *follow up* de pólipos colorretais em 38 pacientes (26,7%). Outras indicações como história familiar de CCR e seguimento de neoplasia também foram frequentemente relatados.

TABELA 3 – Distribuição de frequências da indicação do exame nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142 – Porto Alegre, 2018).

<i>Antecedentes clínicos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
<i>Constipação</i>	3	2,0%
<i>Diarréia</i>	6	4,0%
<i>FUP Pólipos</i>	38	25,5%
<i>FUP Neoplasia</i>	20	13,4%
<i>HFCCR</i>	20	13,4%
<i>Rastreamento</i>	45	30,2%
<i>Sangramento</i>	9	6,04%
<i>Outros</i>	8	3,56%

FUP = *Follow up*; HFCCR = História Familiar de Câncer Colorretal

As comorbidades relatadas pelos pacientes entrevistados, descritas na tabela 4 mostram que 68 (47,9%) eram hipertensos e 16 (11,2%) eram diabéticos. Nenhum histórico de doenças foi referido por 55 (38,7%) indivíduos e outras patologias foram referidas por 3 (2,11) pacientes (DPOC e RCU).

TABELA 4 – Distribuição de frequências dos antecedentes clínicos nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142 – Porto Alegre, 2018).

<i>Antecedentes clínicos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Hipertensão Arterial	68	47,9%
Diabetes Mellitus	16	11,2%
Outras	3	2,11%
Nenhum	55	38,7%

Pólipos foram encontrados em 61 pacientes, o que equivale a uma prevalência de 42,9% nesta casuística, sendo em sua maioria menores do que 1 cm. A Tabela 5 mostra a distribuição de pólipos de acordo com seu tamanho, localização anatômica e anatomopatológico. Pólipos com tamanho maior que 1cm cm foram encontrados em 19,7% dos 61 pacientes que os apresentavam e sua localização mais frequente foi no cólon direito. Os adenomas foram encontrados em 38,7% dos 142 indivíduos submetidos ao exame. Outro achado frequente, a doença diverticular, foi observada em 35 pacientes (24,6%).

TABELA 5 – Distribuição de frequências dos achados nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142, Porto Alegre, 2018).

<i>Achados à colonoscopia</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Pólipos		
<i>Não</i>	81	57,1%
<i>Sim</i>	61	42,9%
Tamanho dos pólipos		
<i>< 1 cm</i>	49	34,5%
<i>> 1 cm</i>	12	8,5%
Número de pólipos no exame		
<i>1</i>	31	21,8%
<i>2</i>	18	12,7%
<i>3</i>	6	4,2%
<i>4</i>	2	1,4%
<i>> 5</i>	4	2,8%

Achados à colonoscopia	Frequência	Percentual
Localização no cólon		
<i>Cólon direito</i>	34	38,6%
<i>Cólon transverso</i>	08	9,1%
<i>Cólon esquerdo</i>	25	28,4%
<i>Reto</i>	21	23,9%
Anatomopatológico		
<i>Não adenoma</i>	06	4,2%
<i>Adenoma colorretal</i>	55	38,7%
Outros achados		
<i>Divertículos</i>	35	24,6%

Os fatores associados à ocorrência de adenomas colorretais a partir da análise univariada são apresentados na Tabela 6. Pela análise, os homens tiveram probabilidade 1,1 vez maior de terem pólipos adenomatosos do que as mulheres. Acima de 50 anos de idade, houve probabilidade 2,05 vezes maior de adenomas colorretais do que abaixo dessa idade.

Indivíduos considerados obesos a partir do IMC ($\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) tiveram probabilidade 1,29 vez maior de apresentar pólipos colônicos adenomatosos que pacientes com peso normal. Se considerarmos o aumento da circunferência abdominal como fator de risco para ocorrência das lesões pré-malignas, os indivíduos com obesidade central tiveram probabilidade 1,26 vezes maior de apresentar pólipos adenomatosos do que indivíduos sem obesidade visceral. Entretanto, nenhum desses fatores esteve estatisticamente associado à ocorrência de adenoma ($p > 0,05$).

TABELA 6 – Análise da associação das variáveis sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) com a ocorrência de adenomas colorretais nos indivíduos submetidos à colonoscopia (N=142, Porto Alegre, 2018).

<i>Variáveis</i>	<i>Sem adenoma [n=87]</i>	<i>Com adenoma [n=55]</i>	<i>RR [IC 95%]</i>	<i>Valor p*</i>
Sexo				
<i>Feminino</i>	43	25	1,0	
<i>Masculino</i>	44	30	1,10 [0,73-1,67]	0,645
Idade				
<i>< 50 anos</i>	12	3	1,00	
<i>≥ 50 anos</i>	75	52	2,05 [0,73-5,73]	0,262
IMC				
<i>Não obeso (<30,0 kg/m²)</i>	75	44	1,00	
<i>Obeso (≥30,0 kg/m²)</i>	12	11	1,29 [0,79-2,10]	0,328
Circunferência abdominal				
<i>Sem obesidade</i>	21	45	1,00	
<i>Obesidade visceral</i>	66	10	1,26 [0,72-2,19]	0,403

RR = risco relativo; IC = Intervalo de confiança

* Teste Qui Quadrado de Pearson

7 DISCUSSÃO

O CCR permanece como um grave problema de saúde pública em virtude de sua elevada incidência, mortalidade e tendência de diagnóstico em estágios mais avançados. Isso tem motivado diversas discussões sobre a sua importância e a necessidade de conscientizar a população sobre a doença e os métodos de rastreamento.

A colonoscopia é considerada como padrão-ouro para o diagnóstico do CCR, bem como para sua prevenção, posto que permite a ressecção endoscópica de lesões pré-neoplásicas [28]. Diante disso, o CCR é visto como uma doença prevenível, uma vez que habitualmente se desenvolve a partir de uma lesão precursora benigna e de crescimento lento, o pólipó adenomatoso, que podem ser diagnosticadas e ressecadas em colonoscopias de rastreamento.

Neste estudo foi possível a realização do exame completo em 96% dos pacientes. Esse resultado está de acordo com os estudos americanos que relatam a taxa de intubação do ceco de 97% nas colonoscopias [52]. Tal fato possivelmente foi facilitado pela realização do exame sob anestesia (sedação), pois diminuem ansiedade e desconforto, e consequentemente melhoram a tolerabilidade do procedimento e proporcionam melhores condições para o exame [53]. De acordo com dados da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, a morbidade do procedimento varia de 0,2% nas colonoscopias diagnósticas até 1,2 % nas terapêuticas, com mortalidade de 0,0006% [54]. Na presente casuística não foram verificadas complicações relacionadas ao ato anestésico e os exames foram realizados sem intercorrências.

Em 142 pacientes estudados, IMC entre 18,43 e 43,29 kg/m², média de 26,61±4,15, encontramos 23 indivíduos obesos, ou seja, 16,2% da amostra, assim rotulados por terem IMC ≥ 30 kg/m². Esse dado está de acordo com a incidência de obesidade no Brasil que, segundo estimativa do Ministério da Saúde, é de 18,9% [34].

Em relação ao acúmulo de gordura na região abdominal, de acordo com as medidas estabelecidas pela OMS [8], encontramos 124 pacientes com obesidade visceral, o que constitui um fator de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares, mesmo que o IMC esteja dentro dos limites da normalidade [55]. Estudos apontaram a CA como medida antropométrica melhor

correlacionada à quantidade de tecido adiposo visceral, estando esta, portanto, associada com as DCNT [56]. Destacaram, ainda, a necessidade urgente da medida da CA ser adotada como rotina para a história clínica dos pacientes, devido a aceitabilidade dessa medida pela população, praticidade, simplicidade e facilidade de interpretação. Porém, há escassez de estudos medindo a obesidade abdominal em indivíduos de peso normal e pouco se sabe se os fatores de risco para o excesso de peso e a obesidade abdominal são os mesmos.

No que se refere aos resultados colonoscópicos, a maioria dos pacientes estudados apresentaram o exame normal (57,04%). O diagnóstico mais frequente nos exames realizados foram pólipos, encontrados em 61 (42,9%) ocasiões, seguidos pela doença diverticular em 35 (24,6%) casos. Resultado semelhante foi obtido em estudo prospectivo que analisou 9.223 colonoscopias no Reino Unido, em que os pólipos foram os achados mais comuns, encontrados em 22,5% dos casos [57]. É de grande importância a detecção e tratamento adequados de pólipos, considerando que a maior parte dos carcinomas colorretais decorram de pólipos adenomatosos pré-existentes (sequência adenoma-adenocarcinoma).

Dentre os indivíduos estudados, foram diagnosticados com adenoma colorretal 55 pacientes (39,4%). As lesões adenomatosas, que se apresentam na forma de pólipos ou lesões planas, são as neoplasias mais frequentemente encontradas em colonoscopias de rastreamento, assim como em pacientes sintomáticos acima dos 50 anos [58]. Sua incidência foi maior do que a encontrada na literatura, que relata que $\frac{1}{4}$ dos doentes apresentam lesão pré-maligna. Estudos em necropsias mostram prevalência de 20% a 30% para pólipos adenomatosos e referem aumento dessa incidência com a idade [59].

No nosso estudo, a ocorrência do adenoma colorretal, lesão precursora do CCR, foi maior em indivíduos do sexo masculino (54,5% dos casos). Proporção semelhante na incidência de CCR foi encontrada em um estudo em 2014, onde 50,8% mulheres e 58,2% homens [60] apresentaram a doença. Tal fato foi atribuído ao estilo de vida dos homens, com maior exposição aos fatores de risco como tabagismo, excesso de peso corporal, alto consumo de álcool e carne vermelha, baixa ingestão de frutas, vegetais e fibras, e sedentarismo [60] [61].

A presença de adenoma foi maior na faixa etária maior que 50 anos, entretanto, estudos atuais demonstram que, curiosamente, a incidência do CCR está aumentando entre os adultos jovens [62]. Por esse motivo, a ACS publicou recentemente novas diretrizes para o rastreamento do CCR, recomendando o início do rastreamento para adultos com o risco médico aos 45 anos [31].

Em relação a presença de lesões pré-malignas nos pacientes obesos, a proporção foi maior do que nos indivíduos de peso normal ou sobrepeso, uma vez que 47,8% dessa população apresentou lesões adenomatosas. Estudos indicam que a obesidade está associada a um aumento na prevalência de neoplasia colorretal benigna e, conseqüentemente, do CCR [63] [64] [65]. Uma metanálise conduzida em ocidentais mostrou que o aumento no IMC em 5 kg/m² elevou o risco da ocorrência de adenomas colorretais em 1,19 vezes, e também de CCR em 1,13 e 1,06 vezes em homens e mulheres, respectivamente [66].

Em relação a obesidade visceral, ainda que sem resultados com significância estatística, nosso estudo também está de acordo com a literatura, pois sugere que obesidade central, representada pela circunferência da cintura, é um preditor do adenoma, independente do IMC [67] [68].

É válido salientar uma importante limitação da colonoscopia que são as lesões despercebidas, mesmo em exames completos até o ceco. Estudos encontraram taxa média de adenomas despercebidos de 24% em geral, sendo de 27% para adenomas menores que 5 mm, 13% para adenomas entre 6 e 9 mm e de 6% para adenomas de pelo menos 10 mm [23]. Tais dados mostram que apesar da colonoscopia ser considerada o padrão-ouro, é um método que contém falhas.

É possível que o nosso estudo tenha sido direcionado àqueles interessados pela sua saúde, uma vez que foi constituído de indivíduos que procuraram o serviço de endoscopia a fim de agendar o exame, o que significa que essa amostra pode não representar a totalidade da população. Outro ponto a ser ressaltado é que a maioria dos indivíduos desta casuística possuía alto nível sociocultural, e tinham sido esclarecidos quanto à necessidade e importância da colonoscopia para o rastreamento de CCR em consultas de rotina. Acreditamos que por estes motivos não encontramos lesões em estágios avançados e CCR durante o estudo. A maior incidência de pólipos com displasia de alto grau/carcinoma in situ e até mesmo CCR ocorre em indivíduos com

menos acesso aos recursos de saúde e informação, já que os mesmos não são submetidos a rastreamento para essa neoplasia e a colonoscopia ocorre na presença de manifestações clínicas de doença.

Além disso, a extrapolação dos dados deste estudo deve ser feita com cautela, uma vez que o mesmo apresentou limitações. Primeiramente, não dispúnhamos de dados sobre atividades físicas e hábitos alimentares, que são fatores de risco constantemente associados com a prevalência do adenoma e do CCR. Não temos também informações sobre a causalidade da obesidade na ocorrência das neoplasias colorretais, uma vez que foi utilizado um delineamento transversal. Seria necessário realizar estudos em grande escala, utilizando uma variedade de marcadores de obesidade, e também avaliar se o tratamento da obesidade, seja através de mudanças do estilo de vida, medicamentos ou cirurgia, poderia levar a uma diminuição da incidência da neoplasia colorretal.

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao avaliar a associação da obesidade e a ocorrência de pólipos adenomatosos colorretais, nossos achados sugerem que tanto os indivíduos com obesidade estimada pelo IMC quanto aqueles com obesidade visceral apresentaram maior probabilidade de ocorrência de lesões precursoras do CCR, porém os resultados não apresentaram significância estatística.

Diante desses resultados, ainda que sem relevância estatística, reforçamos a importância do controle do peso corporal, uma vez que a obesidade consiste em um em um fator de risco potencialmente modificável através de estratégias de prevenção. Além disso, nossos achados reforçam também a importância do rastreamento precoce do CCR nos indivíduos obesos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CENTER, M.; JEMAL, A.; WARD, E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 2009. 1688-94.
2. GELLAD, Z.; PROVENZALE, D. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact. **Gastroenterology**, 2010. 2177-90.
3. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2019**. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
4. HARDCASTLE, J. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. **Lancet**, 1996.
5. SMITH, R.; COKKINIDES V, V.; EYRE, H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2006. 11-25.
6. STRYKER, S. et al. Natural history of untreated colonic polyps. **Gastroenterology**, 1987. 1009-13.
7. ALBERO, J. et al. Influence of diet and lifestyle in colorectal cancer. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, 2007. 190-200.
8. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016** / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo. 2016.
9. WORLD OBESITY. World map of obesity. Disponível em: <<http://www.worldobesity.org/resources/world-map-obesity/>>.
10. MORRIS, S. The impact of obesity on employment. **Labour Economics**, 2006. 413-433.
11. CALLE, E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, 2004. 579-91.
12. CALLE, E. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **New England Journal of Medicine**, 2003. 1625-38.
13. HJARTÅKER, A.; LANGSETH, H.; WEIDERPASS, E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 2008. 72-93.
14. PISCHON, T.; NÖTHLINGS, U.; BOEING, H. Obesity and cancer. **Proceedings of the Nutrition Society**, 2008. 128-45.
15. THOMPSON, J.; ENTERLINE, H. The macroscopic appearance of colorectal polyps. **Cancer**, 1980. 151-160.
16. SIMMANG, C. et al. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. **Diseases of the Colon & Rectum**, 1999. 1123-9.
17. GUERRA, M. et al. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2005. 227-34.
18. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
19. SIEGEL, R.; MILLER, K.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA Cancer J Clin**, 2018. 7-30.
20. BOSETTI, C.; LA VECCHIA, C. Cancer mortality in Latin America: implications for prevention. **Pan American Journal of Public Health**, 2005. 1-4.
21. MORSON, B. Genesis of colorectal cancer. **Clin Gastroenterology**, 1976. 505-25.
22. FEARON, E.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis, 1990. 759-67.
23. REX, D. et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. **Gastroenterology**, 1997. 24-8.

24. SILLARS-HARDEBOL, A. et al. Identification of key genes for carcinogenic pathways associated with colorectal adenoma-to-carcinoma progression. **Tumour Biology**, 2010. 89-96.
25. FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.; BRANDT, L. In: **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. 9 ed., 2010. p. 2155-2188.
26. FINLAY A MACRAE, M. Overview of colon polyps. **UptoDate**, 2017. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps>>.
27. CHURCH, J.; KALADY, M. Pólipos colorretais. In: CORMAN, M., et al. **Corman – Cirurgia Colorretal**. 6 ed., p. 715.
28. HABR-GAMA, A. et al. Colonoscopic Polypectomy. **The American Journal of Gastroenterology**, 1977. 535 - 41.
29. BAXTER, N. et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. **Annals of Internal Medicine**, 2009. 1-8.
30. SINGH, H. et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. **Gastroenterology**, 2010. 1128-37.
31. ANDREW M.D. WOLF, M.; et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update From the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2018. 250-281.
32. QUIRKE, P. et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations. **Virchows Archiv**, 2011. 1-19.
33. WHO, W. H. O. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2017 global survey. **World Health Organization**, 2018.
34. DE LUCA, M. et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). **Obesity Surgery**, 2016. 659-96.
35. WHO, W. H. O. Obesity and overweight, 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.
36. BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas**. Brasília. 2019.
37. RENEHAN, A. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet**, 2008. 569–578.
38. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. **Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective**. Washington, DC: AICR, 2007
39. AGGARWAL, B.; VIJAYALEKSHMI, R.; SUNG, B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. **Clinical Cancer Research**, 2009. 425-30.
40. CHAN, D. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies doi: 10.1093/an. **Annals of Oncology**, 2014. 901–1914.
41. LIGIBEL, J. et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 2014. 3568–3574.
42. BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet**, 2001. 539-45.
43. GRIVENNIKOV, S.; GRETEN, F.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, 2010. 883-99.
44. HURSTING, S.; BERGER, N. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. **Journal of Clinical Oncology**, 2010. 4058-65.
45. HARVEY, A.; LASHINGER, L.; HURSTING, S. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 2011. 45-52.

46. FLORES, M. et al. Obesity-induced increase in tumor necrosis factor- α leads to development of colon cancer in mice. **Gastroenterology**, 2012. 741–753.
47. IARC. **Handbooks of Cancer Prevention. In: Weight Control and Physical Activity**. Lyon. 2012.
48. RENEHAN, A.; ROBERTS, D.; DIVE, C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. **Archives of Physiology and Biochemistry**, 2008. 71-83.
49. CHOW, W. et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. **New England Journal of Medicine**, 2000. 1305-11.
50. JENAB, M. et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **International Journal of Cancer**, 2007. 368-76.
51. RENEHAN, A. et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. **Lancet**, 2004.
52. SANDHU, M.; DUNGER, B.; GIOVANNUCCI, E. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, 2002. 972-80.
53. WOLPIN, B. et al. Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 2009. 76-85.
54. SCHOENFELD, P. et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. **New England Journal of Medicine**, 2005. 2061-8.
55. DE VILLIERS, M. Anesthesiology and gastroenterology. **Anesthesiology Clinics**, 2009. 57-70.
56. DOMINITZ, J. et al. Complications of colonoscopy. **Gastrointestinal Endoscopy**, Abril 2004. 441-5.
57. HAFFNER, S.; DESPRES, J.; BALKAU, B. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. **Journal of the American College of Cardiology**, 2006. 842-6.
58. OLINTO, M. et al. Níveis de intervenção para obesidade abdominal: prevalência e fatores associados. **Caderno de Saúde Pública**, 2006. 1207-1215.
59. BOWLES, C. et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? **Gut**, 2004. 277-83.
60. WINAWER, S. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2006. 143-59.
61. PEZZOLI, A. et al. Colorectal cancer screening: results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. **Digestive and Liver Disease**, 2007. 33-39.
62. ISLAMI, F. et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2018. 31-54.
63. MOORE, H. **Surgical Oncology Clinics of North America**, Colorectal cancer: what should patients and families be told to lower the risk of colorectal cancer?, 2010. 693-710.
64. AUSTIN, H. et al. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. **Cancer Causes Control**, 2014. 191-201.
65. SHAPERO, T. et al. Obesity Increases Prevalence of Colonic Adenomas at Screening Colonoscopy: A Canadian Community-Based Study. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2017.
66. JOCHEM, C.; LEITZMANN, M. Obesity and Colorectal Cancer. **Recent Results in Cancer Research**, 2016. 17-41.
67. KWON, J. et al. Obesity Markers as Predictors for Colorectal Neoplasia. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, 2017. 28-35.

68. OMATA, F. et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, 2013. 136-46.
69. KIM, T. et al. Obesity-related parameters and colorectal adenoma development. **Journal of Gastroenterology**, 2017. 1221-1229.
70. HONG, S. et al. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. **European Journal of Cancer Prevention**, 2012. 523-31.

10 ANEXOS

10.1 Aprovação pela Comissão de Pesquisa da Medicina

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A AVALIAÇÃO DA OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER COLORRETAL

Pesquisador: Alexandre Vontobel Padoin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79599917.7.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.432.660

Apresentação do Projeto:

Uma das grandes preocupações no âmbito da saúde é o crescente índice de obesidade na população e a velocidade com que esse número vem aumentando, além das inúmeras comorbidades a ela relacionadas. É estimado que no ano de 2025 a população obesa represente cerca de 17% da população mundial total. Esse crescente aumento da população obesa constitui um grave problema de saúde pública, uma vez que aumenta também o risco de inúmeras patologias associadas a obesidade e que resultam em morbimortalidade significativa. Entre estas parecem estar diversas neoplasias, como o carcinoma colorretal (CCR). O objetivo deste trabalho consiste em avaliar o impacto da obesidade como fator de risco para CCR e discutir os mecanismos que podem estabelecer uma ligação entre esta neoplasia e a obesidade.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a relação entre a obesidade e o câncer colorretal através da detecção de pólipos adenomatosos, lesões pré-malignas, em pacientes submetidos a colonoscopia pela Proctologia do Hospital São Lucas da PUC-RS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este projeto não interfere de forma alguma na rotina de atendimento e no tratamento dos indivíduos em pesquisa. Nenhum procedimento será realizado em função deste trabalho e os

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

Continuação do Parecer: 2.432.660

dados coletados não interferirão no tratamento de nenhum sujeito de pesquisa, e terão total confidencialidade e sigilo.

Benefícios:

Frente a crescente prevalência da obesidade e as elevadas incidências e mortalidade do CCR, se faz necessário avaliar essa relação. Por esse motivo julgamos essencial analisar o risco de adenomas colorretais, lesões precursoras do CCR, associado ao elevado IMC, uma vez que a obesidade consiste em um fator de risco potencialmente modificável através de estratégias de prevenção. Será avaliado se o risco de adenomas difere entre os sexos, raça e diferentes localizações no cólon. A verificação da existência dessa associação vem reforçar a importância do controle do peso corporal e da acumulação de gordura em excesso no organismo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de prevalência de achados na colonoscopia, com objetivo de comparar a frequência de pólipos e lesões pré-malignas em obesos e em indivíduos com peso normal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Recomendações:

Recomendamos, que em uma próxima submissão, o pesquisador encaminha também, os documentos no formato Word:

Em deferência à Resolução CNS nº 466/2012 (e suas complementares) e à Norma Operacional nº 001/2013, rejeitamos o protocolo de pesquisa, por apresentar documentação incompleta ou/e com erros de preenchimento. A Saber:

1. Na lista de checagem apresentada na Norma Operacional nº 001/2013, de 30 de setembro de 2013, que complementa a Resolução CNS nº 466/2012, lê-se em

Itens Obrigatórios para Protocolos de Pesquisa, nº 1:

Todos os documentos anexados pelo pesquisador devem possibilitar o uso dos recursos 'Copiar' e 'Colar' em qualquer palavra ou trecho do texto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS**



Continuação do Parecer: 2.432.660

projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1007607.pdf	31/10/2017 19:16:53		Aceito
Outros	CARTA_AO_CEP.pdf	31/10/2017 19:16:22	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Outros	LATTES_DOS_PESQUISADORES.pdf	31/10/2017 19:11:36	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Outros	Documentounificado.pdf	31/10/2017 19:11:03	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Outros	FORMULARIOPROTOCOLO.pdf	09/10/2017 21:55:33	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_COLETA_DE_DADOS.pdf	09/10/2017 21:53:34	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Outros	CARTA_CHEFE_DO_SERVICO.pdf	09/10/2017 21:52:37	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	09/10/2017 21:50:46	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PB.pdf	09/10/2017 21:49:27	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	09/10/2017 21:43:51	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/10/2017 17:20:22	BIANCA ASTROGILDO DE FREITAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

Página 03 de 04

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.432.660

PORTO ALEGRE, 12 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@puccrs.br

Página 04 de 04

10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu Dr. Alexandre Vontobel Padoin, responsável pela pesquisa A AVALIAÇÃO DA OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA O CANCER COLORRETAL, estou fazendo um convite para você participar como voluntário nesse estudo.

Esta pesquisa pretende avaliar a relação entre a obesidade e o câncer colorretal através da detecção de pólipos adenomatosos, lesões pré-malignas, em pacientes submetidos a colonoscopia pela Proctologia do Hospital São Lucas da PUC-RS. Acreditamos que ela seja importante devido a crescente prevalência da obesidade e as elevadas incidências e mortalidade do câncer colorretal.

Para sua realização será feito o seguinte: pesagem e medida de estatura e circunferência abdominal em todos os pacientes submetidos ao exame de colonoscopia, e análise dos dados do exame.

Sua participação constará de participação voluntária. Você tem o direito de pedir uma indenização por qualquer dano que resulte da sua participação no estudo. Os benefícios que esperamos com estudo são estabelecer a existência da associação entre os adenomas colorretais, lesões precursoras do CCR, e a obesidade, e reforçar a importância do controle do peso corporal e da acumulação de gordura em excesso no organismo.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de esclarecer qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com Dr. Alexandre Vontobel Padoin no telefone (51) 33205002 a qualquer hora. Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa você terá direito à assistência gratuita que será prestada no Serviço de Endoscopia, pela Equipe de Proctologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador resp.

Caso você tenha qualquer dúvida quanto aos seus direitos como participante de pesquisa, entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEP-PUCRS) em (51) 33203345, Av. Ipiranga, 6681/prédio 50 sala 703, CEP: 90619-900, Bairro Partenon, Porto Alegre – RS, e-mail: cep@pucrs.br, de segunda a sexta-feira das 8h às 12h e das 13h30 às 17h. O Comitê de Ética é um órgão independente constituído de profissionais das diferentes áreas do conhecimento e membros da comunidade. Sua responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes por meio da revisão e da aprovação do estudo, entre outras ações.

Ao assinar este termo de consentimento, você não abre mão de nenhum direito legal que teria de outra forma. Não assine este termo de consentimento a menos que tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e tenha recebido respostas satisfatórias para todas as suas dúvidas.

Se você concordar em participar deste estudo, você rubricará todas as páginas e assinará e datará duas vias originais deste termo de consentimento. Você receberá uma das vias para seus registros e a outra será arquivada pelo responsável pelo estudo.

Eu, _____, após a leitura deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar.

Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

Assinatura do participante da pesquisa ou de seu representante legal

Assinatura de uma testemunha

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador resp.

DECLARAÇÃO DO PROFISSIONAL QUE OBTVEU O CONSENTIMENTO

Expliquei integralmente este estudo clínico ao participante ou ao seu cuidador. Na minha opinião e na opinião do participante e do cuidador, houve acesso suficiente às informações, incluindo riscos e benefícios, para que uma decisão consciente seja tomada.

Data: _____

Assinatura do Investigador

Nome do Investigador (letras de forma)

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador resp.

10.3 Artigo Original

Artigo Submetido - Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva



Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) Bianca Astrogildo de Freitas

Número do artigo: 862
Seção: Artigo original

Informamos que recebemos o manuscrito "A ASSOCIAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E O DESENVOLVIMENTO DO ADENOMA, UM PRECURSOR DO CÂNCER COLORRETAL". Ele será enviado para apreciação dos revisores com vistas à publicação no(a) Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número do artigo apresentado acima.

O(s) autor(es) declara(m) que o presente trabalho é inédito e o seu conteúdo não foi nem está sendo considerado para publicação em outro periódico brasileiro ou estrangeiro, impresso ou eletrônico.

Obrigado por submeter seu trabalho.

Atenciosamente,

Dr. Osvaldo Malafaia
Editor chefe

A ASSOCIAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E O DESENVOLVIMENTO DO ADENOMA, UM PRECURSOR DO CÂNCER COLORRETAL

THE ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND THE DEVELOPMENT OF ADENOMA, A PRECURSOR OF COLORRECTAL CANCER

Bianca Astrogildo de [Freitas](#)

(Autor de Correspondência)

bibiafreitas@hotmail.com bibiafreitas@hotmail.com

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Carlos Alberto Tomatis [Loth](#)

carlos_loth@live.com

Afiliação(ões): [2] Universidade Federal do Rio Grande, Faculdade de Medicina - Rio Grande - RS - Brasil

Gustavo Lazaroto [Swarowsky](#)

gustavo.swarowsky@acad.pucrs.br

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Graziela Moraes [Lourenço](#)

graziela.lourenco@acad.pucrs.br

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Lucio Sarubbi [Fillmann](#)

lucio.fillmann@pucrs.br

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Henrique Sarubbi [Fillmann](#)

henrique@fillmann.com.br

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Maria Luíza [Santos](#)

12malusantos@gmail.com

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Alexandre Vontobel [Padoin](#)

alexandre.padoin@pucrs.br

Afiliação(ões): [1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

Total: 8 Autores

RESUMO

RACIONAL: Uma das grandes preocupações no âmbito da saúde é o crescente índice de obesidade na população e a velocidade com que esse número vem aumentando. Esse crescente aumento da população obesa constitui um grave problema de saúde pública, uma vez que aumenta também o risco de inúmeras patologias associadas a obesidade e que resultam em morbimortalidade significativa, como o câncer colorretal (CCR). **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho consiste em avaliar o impacto da obesidade como fator de risco para CCR, através da detecção de adenomas colorretais, e discutir os mecanismos que podem estabelecer uma ligação entre esta neoplasia e a obesidade. **MÉTODOS:** Foram incluídos pacientes submetidos ao exame de colonoscopia no Serviço de Proctologia do Hospital São Lucas da PUCRS entre os anos de 2017 e 2018. Dados pessoais e antropométricos, antecedentes clínicos e laudos dos exames foram analisados, a fim de verificar a correlação do IMC e a presença de pólipos adenomatosos. **RESULTADOS:** Foram estudados 142 pacientes, 74 (52,1%) homens e 68 (47,9%) mulheres, com média de 62 anos. A obesidade foi identificada em 16,2% dos pacientes. Pólipos foram encontrados em 61 pacientes (42,9%), sendo em sua maioria menores do que 1 cm. Obesos tiveram probabilidade 1,56 vez maior de apresentar adenoma colorretal que pacientes com peso normal. **CONCLUSÃO:** Este estudo, apesar de mostrar a maior presença de adenomas colorretais em indivíduos obesos, não mostrou uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de lesões pré-malignas.

DESCRIPTORIOS: Adenoma. Colonoscopia. Obesidade. Neoplasias Colorretais

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the most important concerns on health is the increased rates of obesity in population and the speed in which this number is increasing. This growing increasing in the obese population translates a serious public health problem, since it also increases the risk of several other pathologies associated with obesity and it results in a significant morbidity and mortality. Among these, it seems to be several neoplasms, such as colorectal carcinoma (CRC). **OBJECTIVE:** This study aims to evaluate the impact of obesity as a risk factor for CRC through the detection of adenoma, and to discuss the mechanisms that could establish a link between obesity and neoplasm. **METHODS:** Patients who underwent colonoscopy at the Proctology Service of the São Lucas Hospital of PUCRS between the years 2017 and 2018

were included. Personal and anthropometric data, clinical history, and results of the tests were analyzed in order to verify the correlation of BMI and the presence of adenomatous polyps. RESULTS: A total of 142 patients were studied, with a mean age of 62 years. Of the patients, 74 (52.1%) were men and 68 (47.9%) were. Obesity was identified in 16.2% of the patients. Polyps were found in 61 patients (42.9%), mostly smaller than 1 cm. Obese individuals were 1.56 times more likely to present colorectal adenoma than patients with normal weight. CONCLUSION: This study, although showing the greater presence of colorectal adenomas in obese individuals, did not show a significant difference in the occurrence of premalignant lesions.

HEADINGS: Adenoma. Colonoscopy. Obesity. Colorectal Neoplasms

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

Conflito de interesses: Não

É Ensaio Clínico? Não

Número do comitê de ética: 79599917.7.0000.5336

Data de Submissão: Tuesday, July 30, 2019

Conteúdo

Introdução

Acometendo aproximadamente 1 milhão de pessoas por ano, o câncer colorretal (CCR) é um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo. É uma afecção comum em países desenvolvidos e sua incidência tem aumentado progressivamente nos países em desenvolvimento⁶.

Os adenomas, neoplasias benignas mais comuns do cólon e reto, são conhecidamente lesões pré-malignas que antecedem, em 10 a 15 anos, o CCR, e correspondem a cerca de 70% de todos os pólipos intestinais²³. Embora apenas 1 em cada 100 a 200 adenomas virá a tornar-se maligno, todos os adenocarcinomas do intestino grosso surgem em um epitélio displásico. Com base nessa teoria, é razoável considerar que os adenomas e carcinomas devem ter características epidemiológicas semelhantes e compartilhar uma etiologia comum.

Frente a crescente prevalência da obesidade e as elevadas incidências e mortalidade do CCR, objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a obesidade e o desenvolvimento do adenoma, lesão precursora do câncer colorretal, uma vez que a acumulação de gordura em excesso consiste em um fator de risco potencialmente modificável através de estratégias de prevenção.

Métodos

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução nº. 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos e aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição número 79599917.7.0000.5336. Para atender os objetivos da investigação, adotou-se um estudo transversal, com pacientes consecutivos, de natureza qualitativa e quantitativa.

Pacientes

A população do estudo foi composta por pacientes que procuraram o Serviço de Endoscopia de um Hospital de atendimento terciário de referência a fim de realizar o exame de Colonoscopia. Assim, a amostra foi representada por 150 indivíduos de ambos os sexos que autorizaram o uso de seus dados e procederam a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, faixa etária entre 18 e 90 anos, submetidos ao exame de Colonoscopia com a Equipe do Coloproctologia, no período de dezembro de 2017 a dezembro de 2018. Os critérios utilizados para inclusão no estudo foram realizar exames completos, ou seja, atingindo a visualização do intestino grosso até o ceco, com a preparação adequada do cólon. Foram excluídos pacientes que repetiram o exame no intervalo do estudo, exame incompleto ou mal preparo colônico.

Procedimentos antropométricos

O peso foi aferido em balança devidamente calibrada com capacidade máxima para 150 Kg e subdivisão em 100g. A estatura foi determinada utilizando antropômetro vertical milimetrado com escala de 0,5 cm. Para aferição da circunferência abdominal, o paciente foi colocado em pé, com o abdome relaxado, braços estendidos e peso igualmente distribuído entre as pernas, com os pés próximos e paralelos, e a medida foi realizada ao final da expiração, colocando uma fita métrica flexível e inelástica, horizontalmente ao redor da cintura, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

O cálculo de IMC foi realizado por meio da fórmula que relaciona o peso, em Kg, com a altura ao quadrado (m^2), sendo adotados como ponte de corte para avaliar o estado nutricional aqueles preconizados pela OMS.

Procedimentos endoscópicos

A colonoscopia foi agendada pelo paciente, conforme normas do Serviço de Endoscopia da Instituição. O preparo para colonoscopia incluiu uma dieta padrão líquida sem resíduos e duas drágeas do laxante bisacodil 5mg (Dulcolax®, Boehringer Ingelheim, São Paulo) na véspera do exame. Prescreveram-se 1000 ml de Manitol a 10% a serem ingeridos em duas horas no dia do exame, e foi liberado o consumo de líquidos claros ou água durante o preparo, até duas horas antes do início do exame.

As colonoscopias foram executadas por uma única Equipe, composta por um médico coloproctologista e dois médicos residentes sob sua supervisão, e realizadas desde o canal anal até o ceco ou o íleo terminal. Foi realizada sedação em todos os pacientes por médico anesthesiologista. Todas as lesões eventualmente encontradas foram caracterizadas no que se refere a localização e tamanho, e retiradas por polipectomia endoscópica, com alça diatérmica e corrente elétrica tipo corte. As lesões planas, profundas ou de dimensões maiores de 25 mm foram apenas biopsiadas. Após a conclusão do exame, todos os pacientes permaneceram em sala de recuperação pós-anestésica, em repouso, sob observação médica e de enfermagem. Em seguida, foram liberados para o retorno ao domicílio, sob acompanhamento responsável, com orientações médicas e com telefones de contato para casos de intercorrências.

Análise Estatística

Foram feitas análises descritivas das variáveis categóricas utilizadas no estudo, com elaboração de tabelas de distribuição de frequências. E em relação aos fatores associados aos eventos, foi realizado um estudo de independência entre as variáveis de presença de pólipos com as variáveis que indicam obesidade, tanto por faixa de IMC quanto por faixa de circunferência abdominal (obesidade visceral). Para tais testes foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson a um nível de significância de 5%. Ou seja, para aceitar a hipótese de variáveis dependentes (obesidade ser fator de risco para o CCR) fixou-se o nível de significância estatística em um valor-p menor ou igual a 0,05.

Resultado(s)

Foram avaliados um total de 150 pacientes que aceitaram participar do estudo, porém 8 indivíduos foram excluídos por apresentarem exame incompleto e/ou mal preparo colônico. Foram estudados 142 pacientes, sendo 74 (52,1%) do sexo masculino e 68 (47,9%) do sexo feminino, com idades entre 22 e 85 (média de $61 \pm 11,05$) anos (TABELA 2). O preparo colônico foi apropriado em todos os pacientes estudados, permitindo a realização do exame colonoscópico de forma

satisfatória, com progressão do aparelho até o ceco ou o íleo terminal e observação adequada de todo o intestino grosso. Não houve, nesta casuística, complicações em relação à colonoscopia nem ao ato anestésico (sedação).

Com relação ao índice de massa corporal, 38% dos pacientes apresentavam IMC normal (18,5 a 24,9 kg/m²) e 16,2% foram considerados obesos de acordo com a Classificação Internacional da Obesidade segundo o IMC. Considerando o ponto de corte da circunferência abdominal da OMS de 94 cm em homens e 80 cm nas mulheres, foram identificados 124 pacientes com obesidade visceral, sendo 93,2% do sexo masculino e 80,2% do sexo feminino.

Pólipos foram encontrados em 61 pacientes, o que equivale a uma prevalência de 42,9% nesta casuística, sendo em sua maioria menores do que 1 cm. Pólipos com tamanho maior que 1cm cm foram encontrados em 19,7% dos 61 pacientes que os apresentavam e sua localização mais frequente foi no cólon direito. Os adenomas foram encontrados em 38,7% dos 142 indivíduos submetidos ao exame. Outro achado frequente, a doença diverticular, foi observada em 35 pacientes (24,5%).

Os fatores associados à ocorrência de adenomas colorretais a partir da análise univariada são apresentados na Tabela 1. Pela análise, os homens tiveram probabilidade 1,1 vez maior de terem pólipos adenomatosos do que as mulheres. Acima de 50 anos de idade, houve probabilidade 2,05 vezes maior de adenomas colorretais do que abaixo dessa idade. Indivíduos considerados obesos a partir do IMC (IMC > 30,0 kg/m²) tiveram probabilidade 1,29 vez maior de apresentar pólipos colônicos adenomatosos que pacientes com peso normal. Se considerarmos o aumento da circunferência abdominal como fator de risco para ocorrência das lesões pré-malignas, os indivíduos com obesidade central tiveram probabilidade 1,26 vezes maior de apresentar pólipos adenomatosos do que indivíduos sem obesidade visceral. Entretanto, nenhum desses fatores esteve estatisticamente associado à ocorrência de adenoma (p > 0,05).

TABELA 1 - Análise univariada da associação das variáveis sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) com a ocorrência de adenomas colorretais em 142 indivíduos submetidos à colonoscopia.

Variáveis	Sem adenoma [n=87]	Com adenoma [n=55]	RR [IC 95%]	Valor p*
Sexo				
Feminino	43	25	1,0	
Masculino	44	30	1,10 [0,73-1,67]	0,645
Idade				
< 50 anos	12	3	1,00	
> 50 anos	75	52	2,05 [0,73-5,73]	0,262
IMC				
Não obeso (<30,0 kg/m ²)	75	44	1,00	
Obeso (>30,0 kg/m ²)	12	11	1,29 [0,79-2,10]	0,328
Circunferência abdominal				
Sem obesidade	21	45	1,00	
Obesidade visceral	66	10	1,26 [0,72-2,19]	0,403

RR = risco relativo; IC = Intervalo de confiança; * Teste Qui Quadrado de Pearson

Discussão

O CCR permanece como um grave problema de saúde pública em virtude de sua elevada incidência, mortalidade e tendência de diagnóstico em estágios mais avançados. Isso tem motivado diversas discussões sobre a sua importância e a necessidade de conscientizar a população sobre a doença e os métodos de rastreio.

A colonoscopia é considerada como padrão-ouro para o diagnóstico do CCR, bem como para sua prevenção, posto que permite a ressecção endoscópica de lesões pré-neoplásicas⁹. Diante disso, o CCR é visto como uma doença prevenível, uma vez que habitualmente se desenvolve a partir de uma lesão precursora benigna e de crescimento lento, o pólipos adenomatoso, que podem ser diagnosticadas e ressecadas em colonoscopias de rastreamento.

Neste estudo foi possível a realização do exame completo em 96% dos pacientes. Esse resultado está de acordo com os

estudos americanos que relatam a taxa de intubação do ceco de 97% nas colonoscopias²¹. Tal fato possivelmente foi facilitado pela realização do exame sob anestesia (sedação), pois diminuem ansiedade e desconforto, e consequentemente melhoram a tolerabilidade do procedimento e proporcionam melhores condições para o exame⁷. De acordo com dados da American Society for Gastrointestinal Endoscopy, a morbidade do procedimento varia de 0,2% nas colonoscopias diagnósticas até 1,2 % nas terapêuticas, com mortalidade de 0,0006%⁸. Na presente casuística não foram verificadas complicações relacionadas ao ato anestésico e os exames foram realizados sem intercorrências.

Em 142 pacientes estudados, IMC entre 18,43 e 43,29 kg/m², média de 26,61±4,15, encontramos 23 indivíduos obesos, ou seja, 16,2% da amostra, assim rotulados por terem IMC >30 kg/m². Esse dado está de acordo com a incidência de obesidade no Brasil que, segundo estimativa do Ministério da Saúde, é de 18,9%⁵.

Em relação ao acúmulo de gordura na região abdominal, de acordo com as medidas estabelecidas pela OMS², encontramos 124 pacientes com obesidade visceral, o que constitui um fator de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares, mesmo que o IMC esteja dentro dos limites da normalidade¹⁰. Estudos apontaram a CA como medida antropométrica melhor correlacionada à quantidade de tecido adiposo visceral, estando esta, portanto, associada com as DCNT¹⁷. Destacaram, ainda, a necessidade urgente da medida da CA ser adotada como rotina para a história clínica dos pacientes, devido a aceitabilidade dessa medida pela população, praticidade, simplicidade e facilidade de interpretação. Porém, há escassez de estudos medindo a obesidade abdominal em indivíduos de peso normal e pouco se sabe se os fatores de risco para o excesso de peso e a obesidade abdominal são os mesmos.

No que se refere aos resultados colonoscópicos, a maioria dos pacientes estudados apresentaram o exame normal (57,04%). O diagnóstico mais frequente nos exames realizados foram pólipos, encontrados em 61 (42,9%) ocasiões, seguidos pela doença diverticular em 35 (24,6%) casos. Resultado semelhante foi obtido em estudo prospectivo que analisou 9.223 colonoscopias no Reino Unido, em que os pólipos foram os achados mais comuns, encontrados em 22,5% dos casos⁴. É de grande importância a detecção e tratamento adequados de pólipos, considerando que a maior parte dos carcinomas colorretais decorram de pólipos adenomatosos pré-existentes (seqüência adenoma-adenocarcinoma).

Dentre os indivíduos estudados, foram diagnosticados com adenoma colorretal 55 pacientes (39,4%). As lesões adenomatosas, que se apresentam na forma de pólipos ou lesões planas, são as neoplasias mais frequentemente encontradas em colonoscopias de rastreamento, assim como em pacientes sintomáticos acima dos 50 anos²⁴. Sua incidência foi maior do que a encontrada na literatura, que relata que ¼ dos doentes apresentam lesão pré-maligna. Estudos em necropsias mostram prevalência de 20% a 30% para pólipos adenomatosos e referem aumento dessa incidência com a idade¹⁹.

No nosso estudo, a ocorrência do adenoma colorretal, lesão precursora do CCR, foi maior em indivíduos do sexo masculino (54,5% dos casos). Proporção semelhante na incidência de CCR foi encontrada em um estudo em 2014, onde 50,8% mulheres e 58,2% homens¹² apresentaram a doença. Tal fato foi atribuído ao estilo de vida dos homens, com maior exposição aos fatores de risco como tabagismo, excesso de peso corporal, alto consumo de álcool e carne vermelha, baixa ingestão de frutas, vegetais e fibras, e sedentarismo^{12,16}.

A presença de adenoma foi maior na faixa etária maior que 50 anos, entretanto, estudos atuais demonstram que, curiosamente, a incidência do CCR está aumentando entre os adultos jovens³. Por esse motivo, a ACS publicou recentemente novas diretrizes para o rastreamento do CCR, recomendando o início do screening para adultos com o risco médico aos 45 anos¹.

Em relação a presença de lesões pré-malignas nos pacientes obesos, a proporção foi maior do que nos indivíduos de peso normal ou sobrepeso, uma vez que 47,8% dessa população apresentou lesões adenomatosas. Estudos indicam que a obesidade está associada a um aumento na prevalência de neoplasia colorretal benigna e, consequentemente, do CCR^{13,15,22}. Uma metanálise conduzida em ocidentais mostrou que o aumento no IMC em 5 kg/m² elevou o risco da ocorrência de adenomas colorretais em 1,19 vezes, e também de CCR em 1,13 e 1,06 vezes em homens e mulheres, respectivamente¹⁸.

Em relação a obesidade visceral, ainda que sem resultados com significância estatística, nosso estudo também está de acordo com a literatura, pois sugere que obesidade central, representada pela circunferência da cintura, é um preditor do adenoma, independente do IMC^{11,14}.

É válido salientar uma importante limitação da colonoscopia que são as lesões despercebidas, mesmo em exames completos até o ceco. Estudos encontraram taxa média de adenomas despercebidos de 24% em geral, sendo de 27% para adenomas menores que 5 mm, 13% para adenomas entre 6 e 9 mm e de 6% para adenomas de pelo menos 10 mm²⁰. Tais dados mostram que apesar da colonoscopia ser considerada o padrão-ouro, é um método que contém falhas.

É possível que o nosso estudo tenha sido direcionado àqueles interessados pela sua saúde, uma vez que foi constituído de indivíduos que procuraram o serviço de endoscopia a fim de agendar o exame, o que significa que essa amostra pode não representar a totalidade da população. Outro ponto a ser ressaltado é que a maioria dos indivíduos desta casuística possuía alto nível sociocultural, e tinham sido esclarecidos quanto à necessidade e importância da colonoscopia para o rastreamento de CCR em consultas de rotina. Acreditamos que por estes motivos não encontramos lesões em estágios avançados e CCR durante o estudo. A maior incidência de pólipos com displasia de alto grau/carcinoma in situ e até mesmo CCR ocorre em indivíduos com menos acesso aos recursos de saúde e informação, já que os mesmos não são submetidos a rastreamento para essa neoplasia e a colonoscopia ocorre na presença de manifestações clínicas de doença.

Além disso, a extrapolação dos dados deste estudo deve ser feita com cautela, uma vez que o mesmo apresentou limitações. Primeiramente, não dispúnhamos de dados sobre atividades físicas e hábitos alimentares, que são fatores de risco constantemente associados com a prevalência do adenoma e do CCR. Não temos também informações sobre a causalidade da obesidade na ocorrência das neoplasias colorretais, uma vez que foi utilizado um delineamento transversal. Seria necessário realizar estudos em grande escala, utilizando uma variedade de marcadores de obesidade, e também avaliar se o tratamento da obesidade, seja através de mudanças do estilo de vida, medicamentos ou cirurgia, poderia levar a uma diminuição da incidência da neoplasia colorretal.

Conclusão

Nossos achados sugerem que tanto os indivíduos com obesidade estimada pelo IMC quanto aqueles com obesidade visceral apresentaram maior probabilidade de ocorrência de pólipos adenomatosos, precursores do CCR, porém os resultados não apresentaram significância estatística.

Referências

1. ANDREW M.D. WOLF, M.; et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update From the American Cancer Society. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018. 250-281.
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 4.ed. - São Paulo. 2016.
3. AUSTIN, H. et al. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. Cancer Causes Control, 2014. 191-201.
4. BOWLES, C. et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? Gut, 2004. 277-83.
5. BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Vigilatel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas. Brasília. 2019.
6. CENTER, M.; JEMAL, A.; WARD, E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2009. 1688-94.
7. DE VILLIERS, M. Anesthesiology and gastroenterology. Anesthesiology Clinics, 2009. 57-70.
8. DOMINITZ, J. et al. Complications of colonoscopy. Gastrointestinal Endoscopy, Abril 2004. 441-5.

9. HABR-GAMA, A. et al. Colonoscopic Polypectomy. *The American Journal of Gastroenterology*, 1977. 535 - 41.
10. HAFFNER, S.; DESPRES, J.; BALKAU, B. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 842-6.
11. HONG, S. et al. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 2012. 523-31
12. ISLAMI, F. et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018. 31-54.
13. JOCHEM, C.; LEITZMANN, M. Obesity and Colorectal Cancer. *Recent Results in Cancer Research*, 2016. 17-41.
14. KIM, T. et al. Obesity-related parameters and colorectal adenoma development. *Journal of Gastroenterology*, 2017. 1221-1229.
15. KWON, J. et al. Obesity Markers as Predictors for Colorectal Neoplasia. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 2017. 28-35.
16. MOORE, H. *Surgical Oncology Clinics of North America*, Colorectal cancer: what should patients and families be told to lower the risk of colorectal cancer?, 2010. 693-710.
17. OLINTO, M. et al. Níveis de intervenção para obesidade abdominal: prevalência e fatores associados. *Caderno de Saúde Pública*, 2006. 1207-1215.
18. OMATA, F. et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2013. 136-46.
19. PEZZOLI, A. et al. Colorectal cancer screening: results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. *Digestive and Liver Disease*, 2007. 33-39.
20. REX, D. et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*, 1997. 24-8.
21. SCHOENFELD, P. et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *New England Journal of Medicine*, 2005. 2061-8.
22. SHAPER, T. et al. Obesity Increases Prevalence of Colonic Adenomas at Screening Colonoscopy: A Canadian Community-Based Study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017.
23. STRYKER, S. et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*, 1987. 1009-13.
24. WINAWER, S. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2006. 143-59.

Anexos Documentos e imagens. Total: 0

Não há imagens no manuscrito.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br