

MUDANÇAS NOS PARADIGMAS DO CÂNCER COLORRETAL: AS RAZÕES PARA O AUMENTO DA INCIDÊNCIA E OCORRÊNCIA EM FAIXAS ETÁRIAS MAIS JOVENS

Beatriz Aparecida Cruz Fuini¹
Gabriela Lima Mendes Nepomuceno¹
Gustavo Marques Paulino¹
Isabella Augusto Santos¹
Isadora Melo Viana¹
Matheus Henrique Morais Calazans¹
Flávio Vecchi Barbosa Junior².

Resumo

O câncer colorretal é, atualmente, o terceiro tipo de neoplasia mais incidente e o segundo com maior letalidade no mundo. Tido, atualmente, como um mal típico da terceira idade, é impossível ignorar seu crescimento em populações mais jovens em detrimento daquela. Diante disso, o trabalho tem como objetivo avaliar as possíveis causas para essa mudança. Trata-se de uma revisão de literatura executada a partir de pesquisas nas bases de dados Scielo, PubMed, Europe PMC e Google Acadêmico, sob os descritores: câncer colorretal e incidência; *colorrectal cancer, incidence*, havendo sido selecionados, ao final, os 20 artigos melhor adequados ao estudo. Além disso, foram feitas leituras das revistas Nature Genetics e Journal PLOS Genetics e de matérias nos sítios de navegação INCA e British Society of Gastroenterology. Como resultados, encontrou-se que, simultaneamente, os muitos fatores de risco comportamentais e suas consequências patológicas têm aumentado na classe jovem, a taxa de triagem mantém-se estagnada, somente aumentando nas idades avançadas. Embora os artigos reconheçam que, pela falta de pesquisa destinada à questão, não seja certa, essa é a provável causa para a expansão dos casos da doença na população juvenil. Conclui-se, portanto, que hábitos de vida, males associados a esses, em conjunto com a falta de triagem são os prováveis responsáveis pelo aumento do acometimento na juventude pelo câncer colorretal.

Palavras-chave: Câncer colorretal. Jovem. Mudança. Fatores de risco.

CHANGES IN COLORRECTAL CANCER PARADIGMS: THE REASONS FOR INCREASED INCIDENCE AND OCCURRENCE IN YOUNG AGE GROUPS

Abstract

Colorectal cancer is, nowadays, the third most incident and second most lethal neoplasia in the world. Taken, until lately, as an illness typical for the elderly, it is impracticable to ignore its increase in younger populations, to the detriment of the latter. Therefore, this work aims to evaluate the possible reasons for such change. It is a literature review based upon the databases Scielo, Pubmed, Europe PMC and Google Scholar, under the given keywords: cancer colorretal e incidência, and its English correspondents *colorectal cancer* and *incidence*, having been selected, in the end, the 20 articles best adequate to the theme of the study. Beyond that, readings of the Nature Genetics and Journal PLOS Genetics periodics, and of the INCA and British Society of Gastroenterology websites were made. As for the results, it was found that, while the numerous behavior related risk factors, and its pathological consequences, are in na increase rate for the youth, the screening rates have remained stagnant for them, having, at the same time, risen for the later age. Although the articles recognize that, for the lack of research destined to the matter, it is not a certainty, that is the most probable cause to the rise in cases of the disease in the youth. Thus, it is concluded that lifestyle and its associated illnesses, altogether with the lack of screening, are, likely, responsible for the increase of colorectal cancer in more juvenile individuals.

Keywords: Colorectal cancer. Young. Change. Risk Factors. Screening.

¹- Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil

²- Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil. Email: keyciflavio@gmail.com

1. Introdução

Terceiro em incidência e segundo em mortalidade no mundo (AHNEN et al., 2014) - primeiro em pacientes não fumantes- o câncer colorretal é tido como o agrupamento de tumores que acomete o cólon (intestino grosso) e o reto, isolado ou simultaneamente. Segundo Oliveira (2018) cerca de 90% desses cânceres são adenocarcinomas, cujo os principais são adenocarcinoma mucinoso e o carcinoma com células em anel de sinete, sendo que este último tipo histológico normalmente é um critério indicativo de maior gravidade.

De acordo com o INCA indivíduos maiores ou iguais a 50 anos acometidos pela doença tiveram seus índices diminuídos em 32% enquanto ocorreu aumento de 22% nas faixas etárias mais jovens, menores que 50 anos. Sendo prevalente em homens e afrodescentes, temos no Brasil uma taxa de 17.380 casos novos em homens e 18.980 em mulheres. Ademais, tem como principais sintomas o desconforto abdominal, sangramento retal e disquezia e, como principal método diagnóstico a triagem adequada, consistida em colonoscopia, exame com alto custo-benefício, pesquisa de sangue oculto nas fezes e antígenos carcinoembriônicos (AHNEN et al., 2014)

Segundo o Instituto Nacional de Câncer a triagem é recomendada, oficialmente, em indivíduos com baixo risco somente a partir dos 50 anos. Conforme os critérios de Amsterdam II a realização de teste genético em indivíduos com histórico de câncer de cólon sem polipose hereditária na família é feito quando: três ou mais parentes tiveram câncer de cólon (ou outro câncer associado ao câncer de cólon sem polipose hereditária como câncer de útero, do intestino delgado, uretral ou pélvico renal) e pelo menos um deles é um parente de primeiro grau; duas ou mais gerações da família apresentam câncer de cólon; um ou mais parentes foram diagnosticados com câncer de cólon antes dos 50 anos de idade. O rastreamento deve ser iniciado em torno dos 21 anos em pacientes acometidos e, posteriormente, ser realizado pelo menos a cada cinco anos.

A principal estratégia para reduzir a instalação de câncer colorretal, se dá por meio da prevenção (RONCUCCI; MARIANI, 2015). Já após o diagnóstico, a conduta referente ao tratamento depende primordialmente do local do tumor, tamanho e demais áreas acometidas, de modo que, as chances de cura se reduzem significativamente caso haja metástase para outros órgãos. O tratamento primário é cirúrgico, com o intuito de remover a parte afetada do intestino e os nódulos linfáticos da região. Posteriormente, a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, se faz útil quanto à diminuição da probabilidade de reincidir o tumor.

Portanto, este estudo tem como objetivo analisar os pormenores responsáveis pelo aumento do acometimento juvenil de câncer colorretal em detrimento de faixas etárias senis.

2. Métodos

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão integrativa da literatura, pautado na seleção, leitura e estudo sobre um tema específico, e de suas principais fontes –baseado em banco de dados do Pubmed, SciELO, Google Acadêmico e Europe PMC. Além de periódicos científicos da área e sites de buscas abrangentes sobre o câncer no âmbito nacional como: Revista Nature genetics, Journal PLOS Genetics, British Society of gastroenterology e Instituto Nacional de Câncer. Os descritores Ciências da Saúde (DeCs) utilizados foram: câncer, colorretal e incidência, e seus correspondentes em inglês *cancer, colorectal incidence*.

A questão norteadora do estudo foi: quais as razões para o aumento da incidência e ocorrência de câncer colorretal em faixas etárias mais jovens?

Ressalta-se que a revisão da literatura foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2018, sendo selecionados 38 artigos para a leitura do resumo e excluídos os que não diziam respeito ao propósito deste estudo, ou seja, não contemplavam os descritores aqui citados, sendo a maior quantidade de exclusões referentes à inadequação temática e data antiga de publicação. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 25 artigos que se adequaram aos critérios propostos e que foram lidos de maneira completa posteriormente. Durante a seleção última, foram excluídos os artigos classificados como revisão de literatura e também artigos que não se mostraram satisfatórios quanto às informações acerca do aumento da incidência de anormalidades intestinais e de câncer colorretal em faixas etárias menores.

3. Resultados e discussão

Neste contexto, os artigos foram lidos, selecionados criteriosamente e agrupados em três categorias: a) incidência; b) causas e riscos; c) conduta.

3.1 Incidência

Segundo Ahnen et al. (2014) o câncer colorretal é o terceiro mais incidente e segundo mais letal, no mundo, dentre todos os tipos, sendo primeiro em letalidade em pacientes não fumantes. (Colocar local mais incidente e menos incidente) 11% dos pacientes diagnosticados com câncer de cólon e 18% de acometidos por câncer retal são jovens. Mediante Siegel et al. (2017) em idades abaixo de 40 anos a incidência não é significativamente diferente entre homens e mulheres, entretanto, nas idades entre 55 a 74 anos, a incidência se torna 50% maior no sexo masculino em comparação ao feminino. Tende-se a acreditar que tais resultados são reflexos de diferentes

exposições a fatores de risco e hormônios sexuais, assim como complexas interações entre essas influências (MILLER, 2017).

Embora se trate de um tipo de carcinoma típico da terceira idade, é notada uma inversão na situação. Por dados da Sociedade Americana de Câncer (ACS), houve crescimento de 2,5% ao ano da incidência, em jovens, entre 1998 a 2007, enquanto a mortalidade nessas idades foi acrescida em 2% ao ano entre os anos 2004 a 2009. Ao mesmo passo, observou-se um decréscimo na incidência em faixas de idade senis de cerca de 2% ao ano e de cerca de 2,5% na mortalidade, entre 1992 e 2009.

No Brasil, em 2018, são estimados 17.380 casos novos em homens e 18.980 em mulheres de câncer colorretal. Conforme Oliveira (2018) as maiores taxas de incidência foram estimadas nas regiões Sul e Sudeste, sendo em São Paulo a maior taxa destes, com cerca de 2.040 casos novos em homens e 2.300 em mulheres. Já a taxa de mortalidade no país, em 2012, foi de 7,2 óbitos por 100 mil em homens e 7,5 em mulheres, apresenta também uma maior taxa nas regiões Sul e Sudeste.

3.2 Fatores de Risco

Os fatores de risco dizem respeito às variáveis que aumentam a probabilidade de se contrair uma doença, por exemplo o câncer. É válido ressaltar ainda que, embora os fatores de risco influenciam no desenvolvimento do câncer, isso não implica que a patologia de fato se instale. Neste viés, com base na pesquisa realizada, averiguou-se fatores de risco nos âmbitos nutricionais, fisiológicos, patológicos e genéticos.

Como qualidades fisiológicas universais para o alto risco ao acometimento por CCR, teve-se o gênero masculino, cor negra e idade superior a 50 anos. A etnia como causa é relacionada ao perfil histórico e socioeconômico mais que a uma explicação biológica coerente. A maior predisposição do sexo masculino deve-se a exposições a fatores de risco, hormônios sexuais e suas interrelações. Faixas etárias senis são, em qualquer localidade mundial, as maiores vítimas do mal, ainda que, conforme citado anteriormente, os níveis desses indivíduos acometidos estejam em constante declínio em detrimento da juventude.

Aproximadamente 15 a 30% dos casos do carcinoma são pertencentes a Síndromes Familiares, correspondentes a agregações do mal dentro de uma mesma família. O câncer colorretal genético é raro, correspondendo entre 2 a 5% dos casos totais e caracterizados por mutações nas linhas germinativas em genes extremamente penetrantes. Hereditariedade cancerígena remete a maior chance de surgimento em pacientes menores de 35 anos. O risco é verificado primordialmente pelo estudo do histórico familiar do próprio câncer e de patologias associadas. O acometimento de

um parente de primeiro grau antes dos 50 anos ou de dois em qualquer idade remete a uma chance de 3 a 4 vezes maior de adquiri-lo. Dois parentes de segundo grau ou um único de primeiro, há uma ansa de 2 a 3 vezes superior. Além disso, parentesco de primeiro grau com portador de polipose adenomatosa avançada dá a um paciente um prognóstico de 2 vezes mais probabilidade para o futuro carcinoma. Relação de segundo ou terceiro grau únicas remetem a 1.5 de aumento de possibilidade. (MORK et al., 2015).

São diversas as patologias que estão associadas ao surgimento de futuros carcinomas. Especificamente para o CCR, tem-se, em evidência, a Síndrome de Lynch, doença hereditária autossômica dominante, responsável por 3 a 5% dos números totais do câncer no mundo. Caracteriza-se por alterações em, ao menos, 5 genes reparadores do DNA, o que predispõe a formação tumoral. É diagnosticada em média aos 42 anos. Portadores desse mal tem 80% de probabilidade do desenvolvimento do câncer de cólon o que ocorre, em 35 a 40% dos casos, antes dos 40 anos. Em segundo plano tem-se a Polipose Adenomatosa Familiar. É igualmente hereditária, diagnosticada, em média, aos 39 anos, caracterizada pelo surgimento de centenas de pólipos colorretais. Possui uma porcentagem 100 em evolução para CCR até 50 anos caso não tratada. Como causa menos frequente, têm-se a Doença de Crohn, caracterizada por inflamação da mucosa gastrointestinal decorrente de mutações do gene TP53, considerado ponto de partida para o desenvolvimento do carcinoma. Mais raramente, têm-se o Diabetes Mellitus tipo II, quando descontrolado, como fator de risco, associado a uma chance 38% maior de câncer de cólon e 20% mais elevada de câncer de reto (AHNEN et al., 2014).

A obesidade e o sedentarismo apresentam-se como causas acessórias determinantes ao aparecimento do carcinoma colorretal.

Cada aumento de 5 unidades no IMC individual remete, segundo Ahrnen et al. (2014), a uma chance de 13 a 18% maior para o surgimento do câncer. Concomitantemente, a atividade física reduz essa probabilidade em 24 a 31%. Resultados obtidos segundo Adamowicz; Wrotkowska; Zaucha (2018), confirmam que aumento do IMC é um fator de risco significativo para o câncer colorretal e pode levar à formação de adenomas em estado pré-canceroso. Esse aumento do risco independe de outros fatores, tais como idade, sexo, consumo de álcool, consumo de ácidos graxos e tabagismo. Ainda que, quando não associados, o IMC permanece como um fator de risco, mas também quando associado a esses, há um aumento exponencial da incidência da patologia.

Os principais alimentos relacionados a gênese do câncer colorretal são carne vermelha e/ou processada, as quais possuem efeitos carcinogênicos devido à geração de compostos N-nitro e aminas heterocíclicas durante o cozimento em alta temperatura, além de sua influência no aumento da insulina e de adiposidade. Além disso, o enxofre presente nesses alimentos e em algumas

bebidas como o vinho estão relacionados ao CCR, pois também são metabolizados por bactérias intestinais em sulfeto de hidrogênio promovendo distúrbios inflamatórios como a colite ulcerativa e fatores carcinógenos, como comprometimento da nutrição do colócito, dano ao DNA e hiperproliferação epitelial. Ademais, alimentos ricos em gordura trans, uma vez que aumentam os níveis de ácidos graxos livres e ácidos biliares no sangue. Este último é metabolizado pelos micróbios intestinais em ácidos biliares secundários que, por promoverem efeitos pró-inflamatórios, como: liberação de fator nuclear nfKB e ciclooxigenase-2 possuem alta carcinogênese (SONG; GARRETT; CHAN, 2015).

Quanto ao consumo de ácido fólico, proveniente da dieta e suplementação, o artigo é inconclusivo. Sabe-se, porém, que os efeitos dessa substância no desenvolvimento do CCR estão associados ao momento de introdução do mesmo. Sendo assim, em cânceres já instalados, o folato possui caráter pró-neoplásico, já que aumenta a síntese de DNA em células de rápida replicação, além de induzir estado inflamatório. Entretanto, em indivíduos saudáveis têm efeito contrário, estando relacionado a um menor risco de CCR (SONG; GARRETT; CHAN, 2015).

Sobre o tabagismo, os estudos evidenciam que pessoas que fumam cigarros por um longo período de tempo têm um risco aumentado para desenvolver CCR, mesmo que haja ajuste posterior para outros fatores de risco. Em sua série de estudo nacional, Drumond et al. (2003) por meio de um estudo retrospectivo, estimou que, aproximadamente um terço (27%) dos pacientes avaliados apresentava história progressiva quanto ao uso de tabaco, de modo que a necessidade de uma maior intensificação de campanhas de prevenção fique ainda mais clara. O consumo de álcool moderado - 2 a 3 doses de bebida ao dia - remete a uma maior probabilidade de desenvolvimento do câncer (ADAMOWICZ; WROTKOWSKA; ZAUCHA, 2015).

3.2 Características

O CCR ocorre mais predominantemente na parte distal do cólon e reto em indivíduos mais jovens. Em adultos de 35-39, 32% são de acometimento retal (OLIVEIRA, 2018). Síndromes hereditárias são responsáveis por boa parte desses cânceres na faixa etária não senil, correspondendo a 22% das totalidades em menores de 40 anos, sendo 17% por anormalidades no reparo do DNA e 5% por outras síndromes genéticas (AHNEN et al., 2014)

Os tumores típicos do CCR em jovens têm como características a pouca diferenciação, o aspecto mucinoso e a presença de células em anel de sinete, todos tidos como sinais de gravidade desse câncer. Quando não genéticos, os tumores têm perfil de estabilidade de microssatélites, menor aneuploidia, menor variações na sequência do pró-oncogene B-Raf – associado ao

crescimento celular, cujos defeitos podem acarretar em carcinomas – menor frequência do fenótipo da metilação da ilha CpG (CIMP) – deterioração dos genes de supressão tumoral – e maior frequência de hipometilação de LINE (AHNEN et al., 2014).

O câncer em idades menores passa, muitas vezes, despercebido, pelo desconhecimento do aumento em jovens (falta de suspeita) por ambos paciente, família e profissionais (15-50% dos casos), falta de percepção da seriedade dos sintomas, vergonha, negação sobre os mesmos e questões socioeconômicas. Em média, demora-se cerca de 6 meses para a procura de ajuda médica, após o aparecimento dos sintomas. A triagem, no geral, só é recomendada a partir dos 50 anos. A falta dessa em faixas etárias jovens tornam as chances de o mal ser detectado em estágios avançados maiores, agravando a gravidade pelo retardo do tratamento, sendo que o mesmo vale para afro-americanos e classes econômicas mais baixas. Em média, pacientes acometidos entre 20 e 40 anos vivem cerca de 5 anos a menos que diagnosticados aos 60-80. (AHNEN et al., 2014).

Os sintomas mais comuns incluem sangramentos retais, dor abdominal, alteração de hábitos intestinais, anemia, sendo que pacientes com câncer retal são levemente mais propensos a serem sintomáticos que com câncer de cólon – 90% para 83%. Os sangramentos retais, caracteristicamente de aspecto vermelho vivo, presente nas fezes ou no próprio reto, remetem a chances 25 vezes maiores para o aparecimento do CCR. Alterações de hábitos intestinais e anemia são mais comuns como prognósticos de CCR em homens que em mulheres. Dois sintomas associados dobram a probabilidade do diagnóstico do mal, principalmente nos casos da anemia associada ao sangramento (AHNEN et al., 2014)

Quanto à sintomatologia do CCR em pacientes com idade inferior à 40 anos de idade no Brasil, NETO et al, revelou que os sinais e sintomas mais prevalentes, dentro da amostra de seu estudo retrospectivo, foram: dor abdominal, presente em 72,7% dos casos; alteração do hábito intestinal que se apresentava em 63,6% dos casos, além de perda ponderal, dor retal e hematoquezia, presentes em 54,5% dos casos.

Foi mostrado também que o CCR em pacientes jovens (com até 40 anos) possui características adversas quando comparado com aquele que acomete idades mais avançadas; como maior volume, maior avanço e com indicadores histopatológicos de maior grau de agressividade, como pouca diferenciação, invasão de vasos linfáticos, sanguíneos e nervos, além de uma maior prevalência de tumores mucossecretores.

3.3 Condutas

Mediante estudos de Roncucci; Mariani (2015) a principal estratégia para reduzir a incidência de câncer colorretal e a mortalidade se encontra na prevenção, que pode ser realizada

por meio de prevenção primária, ou seja, pelo uso de medidas que afetam fatores conhecidos por conferir maior risco de câncer colorretal, ou através de prevenção secundária, visando o diagnóstico precoce de câncer ou lesões pré-neoplásicas em grupos de indivíduos com risco aumentado de câncer. Embora a prevenção primária deva ser prioridade para os próximos anos, principalmente por atuar sobre as prováveis causas do câncer colorretal, nos tempos hodiernos a prevenção secundária parece ser mais efetiva na sobrevida do câncer colorretal, e as abordagens que produziram os resultados mais satisfatórios, em termos de redução da mortalidade por câncer, são aqueles que visam detectar lesões pré-neoplásicas, ou câncer em um estágio inicial em grupos selecionados de indivíduos com risco médio ou aumentado de câncer colorretal. Os procedimentos mais eficazes utilizados, embora com algumas desvantagens, são exames de sangue oculto nas fezes e colonoscopia. Pesquisas futuras devem ser abordadas para encontrar novas abordagens que tornem as estratégias preventivas mais aceitáveis para a população e mais custo-efetivas.

4. Conclusão

O presente estudo buscou reunir e relacionar os 25 artigos que revelaram um aumento da incidência do CCR em jovens com idade de até 50 anos. Cada artigo abordou uma diversidade de fatores e causas para essa mudança - obesidade, alcoolismo, tabagismo, sedentarismo, Doença de Crohn, concentrações de ácido fólico inadequadas, histórico familiar, etnias e as diferentes relações com os sexos. Entre essas, um fator que se destacou para a conclusão da revisão literária foi que mais de um dos artigos colocou como causa específica o fato de que antes o rastreamento não era feito em jovens, menores de 50 anos, e hoje tornou-se mais frequente, fazendo com que houvesse maior aparecimento de casos entre o público mais jovem.

Apesar de abordar vários fatores, o estudo se mostrou inconclusivo, visto que a mudança do contexto social se altera não só para o jovem mas também para o público acima de 50 anos. Portanto, ao fim deste estudo temos por conclusão que a triagem é o melhor método para diagnóstico precoce e melhor prognóstico aos pacientes, ademais foi o principal elemento que caracterizou o aumento da incidência do CCR em jovens, colocando-os como um grupo de destaque diante desse tipo de câncer.

Referências

ADAMOWICZ, K.; WROTKOWSKA, M.; ZAUCHA, J. M. Body mass index as a predictor of colorectal cancer. **Przegl Epidemiol**, v. 69, n. 4, p. 779-785, 2015.

AHNEN, D. J. et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 216-224, 2014.

ALMEIDA, L. et al. Alimentação como fator de risco para câncer de intestino em universitários. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 30, n. 1, 2017.

- ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683-691, 2017.
- EL-MAFARJEH, E.; RYOO, S. W. Modelo longitudinal de estudo de doenças crônicas--um estudo de 26 pacientes com câncer colorretal (CCR). **Revista de Medicina**, v. 94, n. 1, p. 35-36, 2015.
- GONG, J. et al. Genome-wide interaction analyses between genetic variants and alcohol consumption and smoking for risk of colorectal cancer. **PLoS genetics**, v. 12, n. 10, p. e1006296, 2016.
- HSIEH, M. et al. Development of a Prediction Model for Colorectal Cancer among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using a Deep Neural Network. **Journal of clinical medicine**, v. 7, n. 9, p. 277, 2018.
- ISELLA, C. et al. Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome. **Nature genetics**, v. 47, n. 4, p. 312, 2015.
- KEKU, T. O. et al. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 308, n. 5, p. G351-G363, 2014.
- KIM, S. et al. Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 17, p. 5167, 2015.
- LANG, M.; GASCHÉ, C. Chemoprevention of colorectal cancer. **Digestive Diseases**, v. 33, n. 1, p. 58-67, 2015.
- LEE, D. et al. Association between oral health and colorectal adenoma in a screening population. **Medicine**, v. 97, n. 37, p. e12244, 2018.
- LIU, W. et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 9, p. 2736, 2018.
- MANGIFESTA, M. et al. Mucosal microbiota of intestinal polyps reveals putative biomarkers of colorectal cancer. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 13974, 2018.
- OLIVEIRA, M. M. et al. Disparities in colorectal cancer mortality across Brazilian States. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 2018.
- RIBEIRO, S. M. F. et al. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 15, n. 1, p. 24-28, 2017.
- RONCUCCI, L.; MARIANI, F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket?. **European journal of internal medicine**, v. 26, n. 10, p. 752-756, 2015.
- SIEGEL, R. L. et al. Colorectal cancer statistics, 2017. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 3, p. 177-193, 2017.
- SIEGEL, R.; DESANTIS, C.; JEMAL, A. Colorectal cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 2, p. 104-117, 2014.
- SONG, M.; GARRETT, W. S.; CHAN, A. T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1244-1260. e16, 2015.