

Abordagem clínica e manejo terapêutico pertinentes ao Câncer colorretal

Clinical approach and therapeutic management relevant to colorectal Câncer

DOI:10.34117/bjdv8n8-349

Recebimento dos originais: 21/06/2022

Aceitação para publicação: 29/07/2022

Pedro Henrique Bastos Puppim

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Rua G, 205, Paraíso, Ponte Nova - MG, CEP: 35430-302

E-mail: pedrohbp@gmail.com

Luana Reis Paixão

Cirurgiã Geral pelo Hospital da Baleia, BH – MG

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG,

CEP: 30130-100

E-mail: luana_coltec@yahoo.com.br

Lohana Vidaurre Salvatierra

Cirurgiã geral

Instituição: Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM)

Endereço: R. Castro Alves, 60, Aclimação, São Paulo - SP, CEP: 01532-000

E-mail: loohana36@gmail.com

Joseane Elizabete Nunes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Campus Presidente Vargas

Endereço: Avenida Presidente Vargas, 1111 Centro, Rio de Janeiro- RJ,

CEP: 20071-004

E-mail: joseaneelizabet@hotmail.com

Mariana Antunes Magalhaes

Médica pela Universidade de Itaúna

Instituição: Hospital Waldemar das Dores - Barão de Cocais

Endereço: Rua Odila Caldeira Rocha, 36, Ana Margarida, CEP: 35960-000, Santa

Bárbara - MG

E-mail: mariana.antunes@hotmail.com

Rafaela Cerqueira Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Campus Presidente Vargas

Endereço: Avenida Presidente Vargas, 1111 Centro, Rio de Janeiro - RJ,

CEP: 20071-004

E-mail: rafaelacerqueiralopes@gmail.com

Luiz Fernando de Matos Xavier

Médico pela Universidade Federal de Rondônia (UNIR)
Instituição: Associação Saúde da Família (ASF) - Prefeitura de São Paulo
Endereço: BR 364, Km 9,5, Porto Velho - RO
E-mail: lf_xavier@hotmail.com

Nathália Pinheiro Nascimento

Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)
Instituição: Prefeitura Municipal de João Pessoa (PMJP)
Endereço: Av. Frei Galvão, 12, Gramame, João Pessoa - PB, CEP: 58067-698
E-mail: nathaliapnascimento@outlook.com

Luiza Ferreira Calil

Médica pela Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Instituição: Prefeitura Municipal de Inhapim
Endereço: R. João patricio Araújo, 179, Veneza, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251
E-mail: luiza.calil@hotmail.com

Lara Andrade Braga

Médica pelo Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)
Instituição: Hospital Villa Lobos
Endereço: R. Lituânia, 260, Alto da Mooca, São Paulo - SP, CEP: 03184-020
E-mail: laraabraga@gmail.com

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é a malignidade mais comumente identificada e a principal causa de câncer em homens com idade inferior aos 50 anos. Já nas mulheres, o CCR corresponde à segunda maior causa de mortalidade e à quarta maior incidência de neoplasias, ficando atrás apenas do câncer de mama, de tireoide e o melanoma. Nesse cenário, estudos aventam que, apesar da taxa de incidência da afecção venha regredindo em adultos mais velhos, é significativo o aumento da ocorrência e da mortalidade do CCR em pacientes com idades inferiores aos 50 anos. Os componentes de risco modificáveis para o CCR podem ser responsáveis por cerca de até 50% dos casos da doença, sendo possível destacar: dieta ocidental, sobrepeso e obesidade, tabagismo, etilismo exacerbado, consumo elevado de carne vermelha ou processada, sedentarismo e o baixo consumo de fibra dietética, grãos integrais e outros nutrientes. Tais hábitos alteram o microbioma intestinal e, quando em associação ao histórico familiar positivo e às alterações de vias metabólicas e imunológicas, aumentam a chance de desenvolvimento do CCR. Quanto às manifestações clínicas do CCR, sintomas inespecíficos podem fazer-se presentes, sendo eles: alteração do hábito intestinal, anemia ferropriva, dor abdominal, inapetência, perda ponderal e hematoquezia por sangramento retal, fazem parte do quadro da doença. Assim sendo, o diagnóstico do CCR é pautado no rastreamento e triagem precoce dos pacientes que contemplam os fatores de risco e possuem idade que justifique a pesquisa. Sobre o método diagnóstico padrão ouro para o rastreamento da doença, tem-se a colonoscopia, que além de proporcionar alta sensibilidade e especificidade, permite a resolução da afecção durante o procedimento, por meio da ressecção de lesões neoplásicas e/ou pré-malignas. Ainda, em casos reservados, na qual a ressecção cirúrgica não seja factível, a quimioterapia é uma opção terapêutica adjuvante com excelentes resultados.

Palavras-chave: Câncer colorretal, colectomia, colonoscopia, triagem em massa.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the most commonly identified malignancy and the leading cause of cancer in men under the age of 50 years. In women, CRC corresponds to the second highest cause of mortality and the fourth highest incidence of neoplasms, behind only breast cancer, thyroid cancer and melanoma. In this scenario, studies suggest that, although the incidence rate of the condition has been regressing in older adults, there is a significant increase in the occurrence and mortality of CRC in patients under the age of 50 years. The modifiable risk components for CRC can be responsible for up to 50% of cases of the disease, being possible to highlight: western diet, overweight and obesity, smoking, excessive alcoholism, high consumption of red or processed meat, sedentary lifestyle and low consumption of dietary fiber, whole grains and other nutrients. Such habits alter the intestinal microbiome and, when combined with a positive family history and changes in metabolic and immunological pathways, increase the chance of developing CRC. As for the clinical manifestations of CRC, nonspecific symptoms may be present, such as: change in bowel habits, iron deficiency anemia, abdominal pain, inappetence, weight loss and hematochezia due to rectal bleeding, are part of the disease. Therefore, the diagnosis of CRC is based on screening and early screening of patients who consider the risk factors and are of an age that justifies the research. Colonoscopy is the gold standard diagnostic method for screening the disease, which, in addition to providing high sensitivity and specificity, allows the resolution of the condition during the procedure, through the resection of neoplastic and/or pre-malignant lesions. Still, in reserved cases, in which surgical resection is not feasible, chemotherapy is an adjuvant therapeutic option with excellent results.

Keywords: colectomy, colonoscopy, colorectal Cancer, mass screening.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada e a principal causa de câncer no sexo masculino com idade inferior aos 50 anos. Em contraste, essa afecção corresponde à segunda maior mortalidade e à quarta maior incidência de malignidade nas mulheres, ficando atrás do câncer de mama, de tireoide e o melanoma, respectivamente (SIEGEL et al., 2020). Nesse contexto, estudos sugerem que, embora a taxa de incidência da doença venha sofrendo quedas em adultos mais velhos com o aumento da triagem e alterações nos padrões de fatores de risco, é notório um aumento da ocorrência e da mortalidade do CCR em pacientes com idades inferiores aos 50 anos (SIEGEL et al., 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

Quanto aos fatores de risco, estudos aventam que mais da metade dos casos de CCR são correlacionados a fatores de risco modificáveis, dos quais destacam-se: dieta ocidental, sobrepeso e obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool, consumo elevado de carne vermelha ou processada, sedentarismo, baixo consumo de fibra dietética, grãos integrais e outros nutrientes. Diante disso, acredita-se que substâncias

presentes nos elementos supracitados são responsáveis pela modificação do microbioma intestinal, em concomitância às vias metabólicas e imunológicas que medeiam o desenvolvimento da neoplasia (SIEGEL et al., 2020; SONG; CHAN; SUN, 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

Sobre as manifestações clínicas do CCR, alteração do hábito intestinal, anemia ferropriva, dor abdominal, inapetência, perda ponderal e hematoquezia por sangramento retal, fazem parte da apresentação da afecção. Os sintomas são inespecíficos para o diagnóstico de maneira isolada, mas quando presentes, tendem a refletir o estágio avançado do CCR e pior prognóstico (THANIKACHALAM; KHAN, 2019; HULL et al., 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021). Nesse sentido, o diagnóstico do CCR é pautado no rastreio e triagem precoce dos pacientes que contemplam os fatores de risco e possuem idade que justifique a pesquisa (ISSA; NOUREDDINE, 2017).

Quanto ao método considerado padrão ouro para o rastreio da doença, tem-se a colonoscopia, que proporciona alta sensibilidade e especificidade. Ademais, vale ressaltar que o exame, além de possibilitar a detecção do CCR, pode ser resolutivo, uma vez que é factível a ressecção de lesões neoplásicas e/ou pré-malignas durante o procedimento (ISSA; NOUREDDINE, 2017). Por fim, nos casos em que a ressecção cirúrgica não seja possível, pode-se lançar mão da quimioterapia como um método adjuvante ou como uma forma de prolongamento da sobrevida do paciente (ITATANI; KAWADA; SAKAI, 2018; FAN et al., 2021; HULL et al., 2020).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes ao câncer colorretal, sobretudo os métodos de rastreamento e manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2021. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *colorectal cancer*, *screening*, *colonoscopy* e *diagnosis*. Foram encontrados 399 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 10 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

Estudos apontam que desde 1980 houve uma queda nas taxas de incidência de CCR em razão do aumento da triagem e das mudanças nos padrões de fatores de risco. Contudo, este progresso está cada vez mais limitado aos adultos mais velhos, pois desde 1990 observa-se um aumento tanto da ocorrência, quanto da mortalidade do CCR em pacientes com menos de 50 anos, muitas vezes referida como doença de início precoce (SIEGEL et al., 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

Algumas pesquisas sugerem as possíveis causas dessas tendências. Os padrões de incidência de CCR de início precoce são semelhantes em homens e mulheres, logo não são específicas do sexo. Contudo, variam de acordo com o sítio anatômico (tumores predominantemente no cólon distal e reto), estágio (principalmente doença em estágio avançado), raça e etnia (principalmente brancos e não hispânicos) e área geográfica da residência (SIEGEL et al., 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

5 FATORES DE RISCO

Fatores relacionados ao estilo de vida, como os exemplificados a seguir, constituem fatores de risco para CCR de início precoce ou neoplasia colorretal avançada. Pesquisas estimam que aproximadamente 50% dos casos de CCR são atribuídos a fatores de risco modificáveis. Dentre eles, destacam-se: dieta ocidental, sobrepeso e obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool, consumo elevado de carne vermelha ou processada, sedentarismo, baixo consumo de fibra dietética, grãos integrais e outros nutrientes. Esses fatores alteram o microbioma intestinal, juntamente com as vias metabólicas e imunológicas que medeiam o desenvolvimento do CCR (SIEGEL et al., 2020; SONG; CHAN; SUN, 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

No que tange ao microbioma intestinal, diversos estudos têm relacionado o papel dos componentes da dieta na regulação desse e seu impacto no risco do desenvolvimento de câncer. Pesquisas recentes indicam que as mudanças no microbioma permitem que fatores de risco ambientais iniciem e promovam o CCR. No entanto, não está claro se as alterações no microbioma intestinal contribuem para o desenvolvimento de CCR esporádico ou resultam dele (CHAN; SUN, 2020; SIEGEL et al., 2020; SONG; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

A história familiar da doença é o fator de risco mais forte para o desenvolvimento do CCR. Pessoas que possuem parente de primeiro grau diagnosticado com CCR têm 2-4 vezes o risco de alguém sem histórico familiar, com maior risco de diagnóstico antes

dos 50 anos e múltiplos parentes afetados. Ademais, embora uma proporção maior de CCR precoce seja hereditária em comparação com CCR tardio, a maioria dos casos é esporádica (CHAN; SUN, 2020; SIEGEL et al., 2020). Outros fatores de risco potenciais para CCR de início precoce que foram propostos incluem diabetes, exposição a antibióticos, estresse, corante alimentar sintético e aditivos alimentares (BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Fazem parte da apresentação clínica do CCR: alteração do hábito intestinal, anemia por deficiência de ferro, dor abdominal, perda de apetite, perda de peso e hematoquezia por sangramento retal. Os sintomas isoladamente são pouco específicos para o diagnóstico, entretanto, quando presentes, tendem a refletir o estágio avançado do CCR e pior prognóstico. Para um melhor desempenho do diagnóstico tem-se associado as manifestações clínicas a um modelo de risco contendo idade, sexo e histórico médico (THANIKACHALAM; KHAN, 2019; HULL et al., 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

Em pacientes que possuem CCR de início precoce os sinais e sintomas de bandeira vermelha precedem a maior parte dos casos. O sangramento indolor pode antecipar outros sintomas do CCR em 2 a 3 anos. No entanto, evidências recentes mostraram que o diagnóstico de CCR em adultos jovens é realizado em média 6 meses após o início dos sintomas. Nesse sentido, o sintoma de alerta mais comum é o sangramento retal, associado a dor abdominal, mudança nos hábitos intestinais (como constipação e diarreia), perda de peso inexplicável e anemia. No entanto, apesar dessas manifestações estarem relacionados com risco aumentado de CCR de início precoce, ainda não é certo se essas manifestações são preditivas de CCR de início precoce (MAURI et al., 2018; SIEGEL et al., 2020; BURNETT-HARTMAN et al., 2021).

Aproximadamente 1/5 dos pacientes com CCR possuem metástases no diagnóstico e os sítios mais comuns são linfonodos regionais, fígado, pulmão e peritônio. A sintomatologia da doença metastática depende do local acometido, podendo o indivíduo apresentar dor abdominal, perfuração e abscesso por extensão direta, icterícia e dor no quadrante superior direito, linfadenopatia supraclavicular, nódulos periumbilicais e dispneia (THANIKACHALAM; KHAN, 2019).

7 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CCR baseia-se no rastreamento e triagem precoce dos pacientes que se enquadram nos fatores de risco e possuem idade que justifique a pesquisa. O método considerado padrão ouro para realizar o rastreamento, com alta sensibilidade e especificidade, é a colonoscopia. Este exame, além de proporcionar a detecção da patologia, possui caráter resolutivo devido ao fato de que, por meio do colonoscópio, consegue-se ressecar lesões neoplásicas e lesões pré-malignas em toda extensão do intestino grosso. Além disso, é considerado o recurso definitivo para CCR quando há alteração em outros exames que serão abordados posteriormente. No que tange à sua execução, trata-se de um procedimento relativamente seguro, com taxas de perfuração intestinal inferiores a 1/1000 em virtude, principalmente, da realização de polipectomia. Contudo, seu custo ainda possui valores elevados, o que restringe sua ampla disponibilidade para população, prejudicando o screening para CCR (ISSA; NOUREDDINE, 2017).

O screening para CCR reduziu a mortalidade por câncer entre 68% a 88% dos que realizam o rastreamento, frente aos que não o fazem. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade da realização da colonoscopia em massa, proporcionando reduções drásticas na mortalidade geral por CCR. Porém, seu benefício desfruta de tais números a depender da localização da neoplasia, podendo variar de acordo com a apresentação ser distal ou proximal (ISSA; NOUREDDINE, 2017).

Ademais, existem outras formas mais econômicas de realizar o rastreamento de CCR na população. Através da Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes (PSOF), consegue-se prever o surgimento de formas neoplásicas agressivas em até 10 anos, com redução em 18% na mortalidade. Assim, em virtude de sua alta disponibilidade, baixo custo e grande relevância, recomenda-se a realização anual da PSOF em pacientes maiores de 50 anos, após 10 anos de acompanhamento a triagem pode ser realizada em um intervalo de tempo maior, passando a ser solicitado a PSOF a cada 2 anos (ISSA; NOUREDDINE, 2017; HULL et al., 2020).

A estratégia de screening de acordo com idade e fatores de risco associados é a que mostrou-se mais promissora e com maiores benefícios. Sua aplicação de forma adequada possibilita um melhor prognóstico ao paciente com CCR e proporciona economia ao sistema de saúde, uma vez que os gastos com o rastreamento economizam internações, tratamentos sofisticados e onerosos, reservando estes para casos mais graves e específicos. Nesse sentido, a estratificação de risco corrobora para que sejam utilizados

recursos de acordo com estado e características do paciente (ISSA; NOUREDDINE, 2017; HULL et al., 2020).

Por fim, apesar de proporcionar inúmeras vantagens conforme descrito, ainda existem barreiras que precisam ser ultrapassadas, o custo elevado de alguns métodos impossibilitam sua realização como forma de rastreamento. Atrelado a isso, pode-se destacar, também, a falta de educação acerca do CCR e os benefícios de uma triagem adequada. Insegurança, medo, falta de recursos monetários e descuido com o preparo do exame são exemplos de variáveis que poderiam ser solucionadas com a educação populacional e medidas públicas (ISSA; NOUREDDINE, 2017).

8 MANEJO TERAPÊUTICO

O manejo terapêutico do CCR divide-se em abordagem cirúrgica e quimioterápica. No que tange ao manejo cirúrgico, como comentado anteriormente, o método mais utilizado é a ressecção endoscópica, devido ao fato de ser uma abordagem minimamente invasiva para remoção de lesões neoplásicas e pré-malignas. Ainda que seja um método menos invasivo em comparação às abordagens cirúrgicas convencionais, a dissecação endoscópica da submucosa apresenta riscos de perfuração e sangramento, respectivamente 6% e 1%. Ademais, em algumas situações em que há acometimento linfonodal, pode ser necessário submeter esses pacientes a uma colectomia adicional em virtude da metástase linfonodal presente (ISSA; NOUREDDINE, 2017; ITATANI; KAWADA; SAKAI, 2018).

Para os casos em que a intervenção endoscópica é insuficiente ou incapaz, pode-se lançar mão da abordagem videolaparoscópica ou convencional. Diante do avanço das técnicas laparoscópicas, a cirurgia aberta está deixando de ser utilizada em razão das vantagens proporcionadas por métodos mais modernos. Nesse sentido, a via laparoscópica proporciona menor tempo de internação, menores taxas de mortalidade, menores custos e melhores prognósticos oncológicos, sendo o método de escolha quando for necessário (ITATANI; KAWADA; SAKAI, 2018).

A colectomia laparoscópica depende, inicialmente, de uma avaliação por colonoscopia para determinar a extensão e a localização estimada da lesão. Após, realiza-se um planejamento cirúrgico para estipular a melhor estratégia e técnica a ser executada. Se a lesão estiver na porção mais proximal do intestino grosso, pode-se optar por uma hemicolectomia direita, se estiver localizada na porção distal, pode-se realizar a hemicolectomia esquerda. Em casos de múltiplas lesões ou extenso acometimento, pode-

se realizar a colectomia total, contudo, independente da porção removida, opta-se por fazer a remoção da cadeia linfonodal para prevenção de metástase devido a conteúdo adjacente afetado. Além disso, necessita-se avaliar a função intestinal pré-operatória e buscar preservá-la ao máximo (ITATANI; KAWADA; SAKAI, 2018).

Por fim, existe a quimioterapia como um método adjuvante ou como forma de prolongar a vida de pacientes com CCR irressecável. Diante de pacientes que são submetidos a ressecção por colonoscopia e possuem acometimento linfonodal positivo, a abordagem quimioterápica proporciona melhora significativa na sobrevida destes. Quando se trata de pacientes com metástases à distância, como metástase hepática, a quimioterapia também pode auxiliar na contenção da disseminação do câncer. Portanto, deve-se avaliar caso a caso para realizar a melhor indicação (ITATANI; KAWADA; SAKAI, 2018; HULL et al., 2020; FAN et al., 2021).

10 CONCLUSÃO

O CCR é uma neoplasia muito frequente tanto no sexo masculino, quanto no sexo feminino. Nesse contexto, apesar da incidência da doença apresentar redução de suas taxas em adultos mais velhos, com o aumento da triagem e alterações nos padrões de fatores de risco, é inegável o aumento da ocorrência e da mortalidade do CCR em pacientes com idades inferiores aos 50 anos. Tal fato, deve-se principalmente a hábitos alimentares e estilo de vida pouco saudáveis adotados por parcela significativa da população mundial. Não por acaso, mais da metade dos casos de CCR são paragonados a fatores de risco modificáveis que propiciam alterações no microbioma intestinal, na resposta imunológica e nas vias metabólicas locais, culminando no desenvolvimento da neoplasia.

Ainda, o diagnóstico do CCR é dificultado pelo fato de que seus sintomas são inicialmente inespecíficos, sendo diagnosticado em estágios mais avançados em grande parte dos casos. Por esse motivo, é de suma importância a pesquisa e o desenvolvimento de novos métodos que, aliados à colonoscopia, possibilitem uma identificação precoce da afecção.

Outrossim, o único tratamento efetivo para essa neoplasia é a ressecção da área afetada. Entretanto, em casos em que esta não é possível ou não é efetiva, o único método adjuvante disponível atualmente é a utilização da quimioterapia, restringindo e muito o arsenal terapêutico do médico assistente. Sendo assim, fica clara a necessidade de novas terapias para o combate ao CCR, possibilitando uma estratégia personalizada e melhor

direcionada a cada paciente, levando em consideração as particularidades inerentes a cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

BURNETT-HARTMAN, A. N. et al. **An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer.** *Gastroenterology*, v. 160, n. 4, p. 1041–1049, mar. 2021.

FAN, A. et al. **Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective.** *International Journal of Biological Sciences*, v. 17, n. 14, p. 3837–3849, 2021.

HULL, M. A. et al. **A risk-stratified approach to colorectal cancer prevention and diagnosis.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 17, n. 12, p. 773–780, 16 out. 2020.

ISSA, I. A.; NOUREDDINE, M. **Colorectal cancer screening: An updated review of the available options.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 23, n. 28, p. 5086, 2017.

ITATANI, Y.; KAWADA, K.; SAKAI, Y. **Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer.** *BioMed Research International*, v. 2018, p. 1–8, 2018.

MAURI, G. et al. **Early-onset colorectal cancer in young individuals.** *Molecular Oncology*, v. 13, n. 2, p. 109–131, 22 dez. 2018.

SIEGEL, R. L. et al. **Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management.** *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, n. 40, p. e75–e88, maio 2020.

SONG, M.; CHAN, A. T. **Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 17, n. 2, p. 275–289, jan. 2019.

SONG, M.; CHAN, A. T.; SUN, J. **Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer.** *Gastroenterology*, v. 158, n. 2, p. 322–340, jan. 2020.

THANIKACHALAM, K.; KHAN, G. **Colorectal Cancer and Nutrition.** *Nutrients*, v. 11, n. 1, p. 164, 14 jan. 2019.