

Análise de colonoscopias realizadas em centro de referência de Florianópolis para identificar fatores preditivos da presença de pólipos adenomatosos

Analysis of colonoscopies held in Florianopolis reference center to identify predictive factors associated with presence of adenomatous polyps

DANIELA WALENDOWSKY¹, LUCIANO SAPORITI², THIAGO MAMORU SAKAE³

RESUMO

A ressecção dos pólipos adenomatosos por colonoscopia é uma medida importante na diminuição da incidência do câncer colorretal (CCR). O objetivo do presente estudo é verificar fatores associados com a presença de pólipos adenomatosos nos pacientes submetidos a exame de colonoscopia por indicações médicas diversas. **Métodos:** Realizado estudo retrospectivo de 319 pacientes submetidos à colonoscopia no período de janeiro a dezembro de 2009 em clínica privada. Foi avaliada a prevalência dos pólipos adenomatosos de acordo com sexo e idade, índice de massa corpórea (IMC), história familiar de pólipos ou CCR, história pessoal de pólipos ou CCR ou outro tipo de câncer, tabagismo, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e sinvastatina. **Resultados:** Dos 319 exames realizados, foram encontrados pólipos adenomatosos em 113 (35,42%). A presença de adenomas teve associação estatisticamente significativa com o sexo masculino, a maior média de idade e de IMC. Não foi encontrada diferença na prevalência de adenomas entre os pacientes usuários de AAS e estatinas e os não-usuários. Antecedência pessoal de câncer de cólon teve importância limitrofe. A associação mais significativa foi entre a presença de pólipos e o tabagismo. Ter história pessoal ou familiar de adenomas, história pessoal de qualquer outro tipo de câncer e história familiar de câncer de cólon não foram significantes estatisticamente para a presença de adenomas. **Conclusão:** O tabagismo

foi o fator preditivo mais importante para a presença de adenomas em pacientes submetidos à colonoscopia. Outros fatores associados com pólipos adenomatosos foram sexo masculino, idade mais avançada e o aumento do IMC.

Unitermos: Pólipos Adenomatosos, Colonoscopia, Câncer Colorretal.

SUMMARY

The resection of adenomatous polyps by colonoscopy is an important measure in reducing the incidence of colorectal cancer (CRC). The aim of this study is to determine factors associated with the presence of adenomatous polyps in patients who had undergone colonoscopy for various medical indications. **Methods:** Retrospective analysis of 319 medical records of patients who had undergone colonoscopy from January to December 2009 in private practice. We evaluated the prevalence of adenomatous polyps according to gender and age, body mass index (BMI), family history of CRC or polyps, personal history of polyps or CRC or other type of cancer, cigarette smoking, use of aspirin and simvastatin. **Results:** A total of 319 tests were performed, polyps were found in 113 (35.42%). The presence of polyps was statistically significant associated with male gender, higher average age and BMI. There was no difference in the prevalence of polyps among patients taking aspirin and statins and non-users. Personal history

1. Estudante de Medicina da UNISUL (Universidade do Sul de Santa Catarina)/Grande Florianópolis. 2. Professor da Faculdade de Medicina da UNISUL/Grande Florianópolis, Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) e Sócio Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). 3. Mestre em Saúde Pública – UFSC (Universidade Federal de Santa Catarina) e Corpo Docente da UNISUL. **Endereço para correspondência:** Luciano Saporiti - Rua Menino Deus, 63 - apts. 507/508 - Florianópolis – SC – CEP 88.020-210/ lucianosaporiti@uol.com.br. **Recebido em:** 24/11/2010. **Aprovação em:** 15/2/2011.

of colorectal cancer had borderline significance. The most significant association was between the presence of polyps and cigarette smoking. Personal or family history of polyps, personal history of any other type of cancer and family history of colon cancer was not statistically significant for the presence of adenomatous polyps. **Conclusion:** Cigarette smoking was the most important predictive factor for adenomatous polyps in patients who had undergone colonoscopy. Other factors associated with adenomatous polyps were male gender, higher average age and increased BMI.

Keywords: Adenomatous Polyps, Colonoscopy, Colorectal Cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) permanece como um dos principais desafios clínicos e de saúde pública, sendo o terceiro câncer mais comum em homens e mulheres nos Estados Unidos (EUA) e a segunda causa mais comum de morte por câncer com 148.810 novos casos e 49.960 mortes em 2008^{1,2}. No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência é de cerca de 27.000 novos casos ao ano³.

A maioria dos CCR desenvolve-se de pólipos adenomatosos²⁻⁵. A colonoscopia e a polipectomia de adenomas colônicos reduzem a incidência e, conseqüentemente, a mortalidade por CCR^{4,5,7,8}. Um estudo randomizado e controlado com 800 pacientes mostrou uma redução de 80% nos CCR entre um grupo submetido à colonoscopia e outro não submetido a nenhum método de rastreamento⁹. Outros estudos que compararam pacientes submetidos à colonoscopia com a população geral evidenciaram uma redução na incidência de CCR entre 76% - 90%^{7,10}. Estudos caso-controle mostraram uma redução de 50% na mortalidade por CCR na população americana¹¹ e 80% em indivíduos da Alemanha⁸. Estudos populacionais nos EUA têm associado o maior número de colonoscopias realizadas com detecção de CCR em estágios mais precoces¹² e redução na incidência de CCR¹³. Dados de rastreamento de CCR por retossigmoidoscopia evidenciam redução na mortalidade e incidência de CCR em 60%¹⁴ a 80%¹⁵ da população submetida ao exame.

As principais vantagens do uso da colonoscopia como método de rastreamento incluem o exame de todo o cólon, o diagnóstico e a possibilidade de tratamento em uma única sessão, aceito como confortável para os pacientes quando realizado sob sedação e é o único teste recomendado somente a cada 10 anos¹⁶⁻²³. A vantagem sobre a retossigmoidoscopia é a detecção de neoplasias proximais, o que resulta em 30% a 40% mais diagnósticos de neoplasias²⁴⁻²⁶.

Quando realizada por endoscopista experiente, a colonoscopia deve detectar um ou mais adenomas em, pelo menos, 25% dos homens com 50 anos ou mais, e 15% das mulheres da mesma faixa etária^{27,28}. Apesar das vantagens já descritas da colonoscopia, esse método de rastreamento de CCR apresenta algumas limitações, entre elas, a crescente demanda em contrapartida com o número reduzido de profissionais capacitados para realizar este exame e o custo do procedimento que inviabiliza sua ampla disponibilidade no sistema público de saúde^{16,29}. Além disso, deve também ser ressaltado que a colonoscopia não é um exame isento de risco, principalmente de perfuração e sangramento^{30,31}. O sangramento ocorre principalmente após polipectomias, e o risco é aumentado em pólipos de maior tamanho e de localização proximal. O risco de perfuração é maior com aumento da idade e presença de doença diverticular associada, estimando-se que ocorram em 1:1000 pacientes submetidos ao rastreamento^{30,31}.

Vários estudos têm descrito os achados de colonoscopias de rastreamento em populações assintomáticas³²⁻³⁷. A despeito das diferenças entre as populações estudadas, a proporção de pessoas sem neoplasia colorretal é consistente, variando entre 75% e 83%. Ou seja, neoplasias de cólon são encontradas em aproximadamente 17% a 25% de indivíduos submetidos à colonoscopia³⁸. Considerando a prevalência, adenomas não avançados, adenomas avançados e câncer, teríamos percentuais que variam entre 9 e 16%, 3 e 6% e 0 e 1%, respectivamente. Esta prevalência de achados nestas publicações recentes é comparável com estudos de rastreamento prévios^{24,39-42}.

Estes estudos mostram, portanto, que a maioria das colonoscopias para rastreamento não irá evidenciar adenomas. É necessário que as colonoscopias de rastreamento tornem-se mais eficientes em identificar pacientes com adenomas avançados. O número de pessoas que necessitam ser submetidas a uma colonoscopia é de 9 para detectar uma pessoa com um ou mais adenomas não avançados, 23 para detectar um adenoma avançado, 20 para detectar uma neoplasia avançada e 143 para detectar câncer³⁸.

Uma revisão da literatura mostrou que poucos estudos tentaram identificar fatores que definem um subgrupo de baixo risco para neoplasia avançada, em que o rastreamento poderia ser postergado ou realizado por testes não-invasivos; e outro, de alto risco, no qual a colonoscopia é o método de escolha³⁸. Considerando a prevalência do câncer colorretal no Brasil, a eficácia da prevenção do mesmo através da remoção de adenomas por colonoscopia e o alto custo deste exame para o sistema de saúde público ou complementar, este estudo busca identificar fatores preditores da presença de pólipos adenomatosos de modo a auxiliar na organização de sistemas de rastreamento mais eficazes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, desenvolvido a partir da revisão de prontuários de pacientes que realizaram o exame de colonoscopia em um centro de referência, entre janeiro e dezembro de 2009. É importante que se ressalte que os pacientes realizam este exame por indicação médica e, logicamente, o objetivo do pesquisador foi analisar os resultados do exame, não interferindo em qualquer realização de exame ou decisão.

Os exames foram realizados no Instituto de Medicina do Sistema Digestivo Ilha de Santa Catarina (IMSDISC) localizado no Baía Sul Medical Center em Florianópolis. O Instituto existe desde 2003 e se tornou um centro de referência na investigação e tratamento das doenças do aparelho digestivo. Nestes 6 anos de existência, foram atendidos mais de 15.000 pacientes; atualmente são realizados cerca de 300 exames endoscópicos ao mês, entre estes, 40 a 50 colonoscopias. Os exames analisados foram realizados por um único médico especialista com experiência de mais de 10 anos em endoscopia digestiva.

Foram compostos prontuários de pacientes que realizaram o exame de colonoscopia no IMSDISC. Foram utilizados todos os prontuários de pacientes que realizaram o exame em 2009 (n= 319), segundo os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: todos os pacientes (ambos os sexos, sem limite de idade) que realizaram o exame de colonoscopia durante o ano de 2009 no IMSDISC. Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo os pacientes em que a colonoscopia não foi completa por dificuldade técnica ou preparo inadequado, e aqueles em que o prontuário estava com registro incompleto ou sem resultado do estudo anatomo-patológico.

O preparo para o exame foi realizado da seguinte forma: no dia anterior ao exame, os pacientes realizaram preparo do cólon com dieta líquida sem resíduos e 30g de picosulfato de sódio por via oral. No dia do exame, receberam manitol a 10% via oral diluído em suco de laranja ou Gatorade® quatro horas antes do início do mesmo. Foi realizada a sedação endovenosa com propofol. O videocolonoscópio utilizado foi o Fujinon EC 250 HL 2.

Dados clínicos e laboratoriais foram coletados a partir dos registros contidos nos prontuários (instrumento de coleta de dados) dos pacientes que realizaram exame de colonoscopia no IMSDISC. A análise dos prontuários foi realizada entre dezembro de 2009 e janeiro de 2010. Variável dependente:

pólipos intestinais adenomatosos. Variáveis independentes: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), uso de ácido acetilsalicílico (AAS), uso de sinvastatina, história pessoal de pólipo, história pessoal de câncer de cólon, história pessoal de câncer, história familiar de pólipos, história familiar de câncer de cólon, tabagismo, tipo histológico.

Os dados coletados foram inseridos no banco de dados do EpiData e posteriormente analisados no software SPSS 17.0. Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. A associação das variáveis quantitativas foi realizada pelos testes T de Student ou Mann-Whitney, quando apropriado, e as análises da associação das variáveis qualitativas com os fatores de interesse foram realizadas pelos testes do Qui-quadrado, com nível de significância <0,05 ou exato de Fisher quando apropriado. Foram calculadas razões de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança (95%).

O estudo está de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi submetido à análise do CEP-UNISUL e aprovado sob o registro 09.502.4.01.III. Quanto ao consentimento dos pacientes, não foi aplicável pois os dados foram coletados de forma retrospectiva. Os pacientes foram submetidos ao exame de colonoscopia por indicação médica e não haveria divulgação da identidade dos pacientes.

RESULTADOS

De janeiro a dezembro de 2009, um total de 319 pacientes realizou o exame de colonoscopia. Dentre os exames realizados, em 113 (35,42%) foram encontrados pólipos adenomatosos. Em 82 pacientes (25,7%) apresentaram somente 1 pólipo, 20 (6,3%), 2 pólipos, 5 (1,6%), 3 pólipos, 3 (0,9%) 4 pólipos e 3 (0,9%) apresentaram 5 pólipos.

Dos 319 prontuários analisados, 157 (49,2%) eram do sexo masculino e 162 (50,8%) eram do sexo feminino. Dos pacientes masculinos, 69 (43,9%) apresentaram pólipos adenomatosos, enquanto que, no feminino, 44 (27,2%). Ser do sexo masculino se associou de maneira independente à maior probabilidade de presença de pólipos adenomatosos (Tabela 1).

A idade dos pacientes variou de 11 anos até 89 anos, tendo, como média, 54,37. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre maior média de idade (57,69 x 52,55) e presença de pólipos adenomatosos com $p=0,002$ (Tabela 2). Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre maior média de IMC (27,00 x 25,41) e a presença de pólipos adenomatosos com $p=0,001$ (Tabela 2).

Tabela 1 – Relação entre sexo e presença de pólipos adenomatosos

VARIÁVEL	N	%	OR	IC 95%	p
Sexo					
Feminino	44	27,2	1		
Masculino	69	43,9	2,1	1,31-3,35	0,002

Tabela 2 – Variáveis relacionadas à presença de pólipos adenomatosos pelo teste T de Student

VARIÁVEL	n	%	Média	STD DEV	p
Idade					
Sem pólipo	206	64,57	52,55	15,6	
Com pólipo	113	35,42	57,69	10,9	0,002
IMC					
Sem pólipo	206	64,57	25,41	4,14	
Com pólipo	113	35,42	27,00	3,75	0,001

Fazer uso de AAS e sinvastatina não apresentou significância estatística para prevenção de pólipos adenomatosos com RC de 1,18 (0,497 – 2,83, 95% IC), $p=0,429$ e RC de 1,21 (0,656 – 2,24, 95% IC), $p=0,321$ respectivamente.

Em relação ao tabagismo, dos 31 pacientes tabagistas foram encontrados pólipos adenomatosos em 23 (74,19%) deles, dos 60 pacientes ex-fumantes, 27 (45,0%) apresentaram pólipos adenomatosos e dos 228 que nunca fumaram, 63 (27,6%) tinham pólipos adenomatosos. Assim, ser tabagista foi estatisticamente significativo na probabilidade de ter pólipos adenomatosos, $p<0,001$.

Ter história pessoal de câncer de cólon teve significância limítrofe para presença de pólipos adenomatosos com RC de 2,46 (0,891 – 6,79, 95% IC), $p=0,067$. Ter história pessoal de pólipos adenomatosos, de qualquer outro tipo de câncer, história familiar de pólipos adenomatosos e história familiar de câncer de cólon não tiveram significância estatística para presença de adenomas.

DISCUSSÃO

O CCR é o terceiro câncer mais comum em homens e mulheres nos EUA e a segunda causa mais comum de morte por câncer^{1,2}. A maioria dos CCR desenvolve-se de pólipos adenomatosos^{2,4,5}. A colonoscopia e a polipectomia de adenomas colônicos reduzem a incidência e consequentemente a mortalidade por CCR^{4,5,7,8}, porém a crescente demanda em contrapartida com o número reduzido de profissionais capacitados para realizar este exame e o custo do procedimento inviabilizam sua

ampla disponibilidade no sistema de saúde^{16,29}. Além disso, deve também ser ressaltado que a colonoscopia não é um exame isento de risco^{30,31}. Com isto, muito se pesquisa sobre os fatores preditivos para presença de pólipos adenomatosos que identificariam grupos de maior risco.

Como já era conhecido na literatura, nosso estudo também mostrou um aumento na prevalência de pólipos adenomatosos com o aumento da idade. Embora a literatura concorde com este dado, sempre deve ser lembrada que a sequência adenoma-carcinoma tem uma evolução mínima de 10 anos, e que o paciente que vai ser submetido a um exame de rastreamento deve ter uma expectativa de vida maior do que esta⁴³⁻⁴⁵.

O estudo atual mostrou uma maior prevalência de pólipos adenomatosos no sexo masculino, o que também está de acordo com os estudos prévios da literatura^{33,34,45,46}.

Também observamos associação de maior IMC com a presença de pólipos adenomatosos. A média de IMC entre os pacientes com adenomas foi 27,00 e dentre os pacientes do grupo sem pólipos adenomatosos foi 25,41. Em outros estudos, o sobrepeso e a obesidade também já foram associados com adenomas de cólon e CCR, dobrando o risco relativo da presença de adenomas⁴⁷⁻⁵⁰ e aumentando o risco de CCR em 1,5 – 2,8 vezes quando comparamos pacientes obesos com não-obesos⁵¹⁻⁵⁵.

O fato da aspirina e dos demais AINEs inibirem a ciclooxigenase – 2 (COX-2), enzima que se encontra aumentada em 90% dos CCR⁵⁶ somado aos estudos randomizados com sulindac⁵⁷ e

celecoxib⁵⁸, que mostraram diminuir a incidência de adenomas em pacientes com pólipose adenomatosa familiar, estimularam a pesquisa da possível proteção que estes medicamentos poderiam fazer para o desenvolvimento de adenomas e CCR. Os resultados na literatura ainda são controversos.

Os primeiros estudos, que foram publicados na mesma revista e no mesmo volume, mostram isto. No primeiro 1.121 pacientes com história de adenomas foram randomizados a receber aspirina 81 mg/dia, 325 mg/dia ou placebo e realizaram colonoscopia de *follow-up* pelo menos 1 ano após a randomização. A incidência de 1 ou mais adenomas foi de 47% no grupo placebo, 38% no grupo de 81 mg/dia e 45% no grupo de 325 mg/dia ($p=.04$)⁵⁹. No outro estudo, 517 pacientes com história de CCR foram randomizados para receber aspirina 325 mg/dia ou placebo e foram submetidos à colonoscopia após um tempo médio de 13 meses. Um ou mais adenomas foram encontrados em 17% dos pacientes do grupo aspirina e 27% dos pacientes do grupo placebo ($p=.004$). O tempo para detecção do primeiro adenoma foi maior no grupo da aspirina, indicando que a aspirina retarda o desenvolvimento de adenomas; entretanto, o tamanho médio dos adenomas e a proporção de pacientes com adenomas avançados não foi estatisticamente diferente nos dois grupos⁶⁰.

Posteriormente um estudo⁶¹ com 82.911 mulheres, em uso regular de aspirina em dose superior a 325 mg/dia, mostrou redução significativa do risco de CCR, porém, no mesmo ano, outro estudo realizado em mulheres mostrou que o uso de 100 mg de aspirina em dias alternados não reduz o risco de CCR após 10 anos⁶². Publicações mais recentes confirmaram que a aspirina pode ser uma quimioprevenção para o câncer de cólon, mas que o efeito está relacionado a uma dose e o tempo de uso, concluindo que o benefício ocorre com 10 anos ou mais de uso de dose diária de ao menos 300 mg por dia⁶³. Uma revisão realizada pela *US Preventive Services Task Force*⁶⁴ corroborou com este dado, concluindo que o uso regular de aspirina reduz a incidência de adenomas colônicos mas que o benefício é dose dependente e maior após 10 anos de uso. Nossa análise sobre o uso regular de aspirina não considerou a dose e nem o tempo de uso, mas não mostrou diferença entre os grupos com e sem adenomas.

Desde a publicação do estudo de Poynter *et al.* em 2005 existe um grande entusiasmo com o papel das estatinas como quimioprotetores contra CCR⁶⁵. Este estudo realizado em Israel mostrou uma redução de 44% nos CCR. Estudos subsequentes não mostraram associação entre o uso de estatinas e o menor risco de CCR. Em um trabalho caso-

controle com 1.809 pacientes com CCR e 1.809 pacientes no controle do uso regular de estatinas não teve relação com o risco de CCR⁶⁶. Uma metanálise recente de 18 estudos envolvendo mais de 1,5 milhão de pacientes não mostrou associação entre o uso de estatinas e o risco de CCR⁶⁷. Nossa análise corrobora com estes dados, pois não notamos diferença entre o grupo com e sem adenomas.

Nossa pesquisa mostrou que o mais forte preditor para presença de pólipos adenomatosos foi o tabagismo. A evidência epidemiológica que o tabagismo aumenta o risco de CCR foi revisada por Giovannucci em 2001⁶⁸ e mostrou que o tabagismo está associado com mais de 20% dos CCR nos EUA. A associação entre neoplasia colorretal e tabagismo é suportada por vários estudos, com associações mais consistente estabelecida entre tabagismo e adenomas⁶⁸⁻⁷⁵. Várias publicações mostram que pessoas que fumam têm risco 2-3 vezes maior de desenvolver adenomas do que os não-fumantes e que existe relação com a quantidade de cigarros consumida^{68,70,71,74-78}.

Dentre os ex-fumantes, 45% apresentavam pólipos, um número menor que os fumantes mas ainda maior que dos não-fumantes. Na literatura, o impacto da parada com o cigarro não está bem esclarecida, mas estudos sugerem que o risco permaneça aumentado pelo menos 20 anos^{69-71,74,76,77}. Um estudo corrobora com os nossos resultados mostrando que a redução no risco ocorre depois da parada do tabagismo e que é progressiva com o tempo sem cigarros⁷⁹.

A colonoscopia tem sido fortemente recomendada na literatura no seguimento de pacientes operados por CCR, com objetivo de diagnosticar lesões metacrônicas em estágio precoce e pólipos adenomatosos que possam ser ressecados durante o exame^{38,80,81}. Neste estudo, o antecedente pessoal de câncer de cólon teve associação limitrofe com a presença de adenomas.

Muito se discute na literatura a necessidade de vigilância após o paciente ser submetido à polipectomia. No passado já foi recomendado que estes pacientes fossem submetidos a exames anuais para remoção de possíveis lesões metacrônicas; atualmente, os pacientes são classificados como apresentando alto ou baixo risco para novas lesões, evitando exames desnecessários³⁸.

Neste estudo não observamos relação da história progressiva de pólipos adenomatosos com maior incidência dos mesmos, mas como foram pacientes encaminhados para colonoscopias não foi analisado o intervalo em que os pacientes vêm realizando exames de seguimento.

Embora esteja bem estabelecido na literatura que a história de CCR em parentes de primeiro grau está associada com uma maior incidência de CCR⁸²⁻⁸⁴ e que, por este motivo, estes indivíduos devem ser aconselhados a serem submetidos à colonoscopia de rastreamento em idade mais precoce e/ou de forma mais frequente^{88,85}, este estudo não mostrou maior incidência de pólipos adenomatosos em pacientes com familiares diagnosticados de CCR ou adenomas.

CONCLUSÃO

O estudo atual identificou o tabagismo como o fator preditivo mais importante para a presença de pólipos adenomatosos em pacientes submetidos à colonoscopia. Outros fatores associados com pólipos adenomatosos foram sexo masculino, idade mais avançada e o aumento do IMC.

REFERÊNCIAS

1. Sjemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
3. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da incidência de câncer para 2008 no Brasil. Disponível em "http://www.inca.gov.br". Acesso em outubro de 2009.
4. Kronborg O, Fenger C. Prognostic evaluation of planned follow-up in patients with colorectal adenomas: an interim report. *Int J Colorectal Dis.* 1987; 2:203-207.
5. This-Evensen E, Hoff GS, Saur J, Lkangmark R, Mujak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:414-420.
6. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992;326:658-662.
7. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med.* 1993;329:1977-1981.
8. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy: a case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med.* 1995;123:904-910.
9. Levin TR, Palitz A, Grossman S, Conell C, Finkler L, Ackerson L et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20.
10. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. The Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-815.
11. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-1150.
12. Gross CP, Andersen MS, Krumholz HM, McAvay GJ, Proctor D, Tinetti ME. Relation between Medicare screening reimbursement and stage at diagnosis for older patients with colon cancer. *JAMA* 2006;296:2815-2822.
13. Sedjo RL, Byers T, Barrera E Jr, Cohen C, Fonthan ETH, Newman LA et al. A midpoint assessment of the American Cancer Society challenge goal to decrease cancer incidence by 25% between 1992 and 2015. *CA Cancer J Clin* 2007;57:326-340.
14. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-657.
15. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:622-625.
16. Seeff LC, Manninen DL, Dong FB, Chattopadhyay SK, Nadel MR, Tangka FK et al. Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the uninsured population in the United States? *Gastroenterology* 2004;127:1661-1669.
17. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868-877.
18. Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, Egan JV, Faigel DO et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006;63:546-557.
19. Colorectal Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org> (V.2.2008). Acesso em 20.09.2010.
20. Winawer S, Fletcher R, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
21. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. CA: Cancer J Clin* 1997;47:154-160.
22. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al., Gastrointestinal Consortium P. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
23. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
24. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:162-168.
25. Rex DK, Chak A, Vasudeva R, Gross T, Lieberman D, Bhattacharya I et al. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999;49:727-730.
26. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1-8.
27. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:873-885.
28. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-1308.
29. Vijan S, Inadomi J, Hayward RA, Hofer TP, Fendrick AM. Projections of demand and capacity for colonoscopy related to increasing rates of colorectal cancer screening in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:507-15.
30. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:230-236.
31. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006;145:880-886.
32. Lin OS, Kozarek RA, Schembert DB, Ayub K, Gluck M, Drennan F et al. Screening colonoscopy in very elderly patients: prevalence of neoplasia and estimated impact on life expectancy. *J Am Med Assoc.* 2006;295:2357-2365.
33. Regula J, Rupinski M, Kraszewski E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355:1863-1872.
34. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med.* 2005;352:2061-2068.
35. Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M ET al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:255-262.
36. Kim DH, Lee SY, Choi KS, Lee HJ, Park SC, Kim J et al. The usefulness of colonoscopy as a screening test for detecting colorectal polyps. *HepatoGastroenterology.* 2007;54:2240-2242.
37. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* 2005;129:422-428.

38. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance and primary prevention for colorectal cancer: A review of the recent literature. *Gastroenterol* 2008; 135:380-399.
39. Anderson JC, Attam R, Alpern Z, Messina CR, Hubbard P, Grimson R et al. Prevalence of colorectal neoplasia in smokers. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2777-2783.
40. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2003;139:949-965.
41. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351:2704-2714.
42. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbricht TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology*. 1991;100:64-67.
43. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:739.
44. Rundle AG, Lebwohl B, Vogel R, Levine S, Neugut AI. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology*. 2008;134:1311-1315.
45. Hong SN, Kim JH, Choe WH, Han SH, Sung IK, Park HS, Shim CS. Prevalence and risk of colorectal neoplasms in asymptomatic average-risk screenees 40 to 49 years of age. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72:480-9.
46. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;343:169-174.
47. Bird CL, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol* 1998;147:670-680.
48. Neugut AI, Lee WC, Garbowski GC, Wayne JD, Forde KA, Treat MR et al. Obesity and colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:359-361.
49. John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, Kumar D, Mendall MA. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1511-1523.
50. Hoda MR, Keely SJ, Bertelsen LS, Junger WG, Dharmasena D, Barrett KE. Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. *Br J Surg* 2007;94:346-354.
51. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol* 2007;166:36-45.
52. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556-565.
53. Anderson JC, Messina CR, Dakhlallah F, Abraham B, Alpern Z, Martin C et al. Body mass index: a marker for significant colorectal neoplasia in a screening population. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:285-290.
54. Bergstrom A, Pisanì P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421-430.
55. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006;17:145-156.
56. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*. 1994;107:1183-1188.
57. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993;328:1313-1316.
58. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000;342:1946-1952.
59. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2003;348:891-899.
60. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:883-890.
61. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;294:914-923.
62. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:47-55.
63. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369:1603-1613.
64. Dube C, Rostom A, Lewin G, Tsertsivadze A, Barrowman, Code C et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:365-375.
65. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennett HS. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2184-2192.
66. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:32-40.
67. Bonovas S, Filiooussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:3462-3468.
68. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:725-731.
69. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1888-1896.
70. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willett WC, Speizer FE. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US women. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:192-199.
71. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:183-191.
72. Jacobson JS, Neugut AI, Murray T, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, et al. Cigarette smoking and other behavioral risk factors for recurrence of colorectal adenomatous polyps (New York City, NY). *Cancer Causes Control*. 1994;5:215-220.
73. Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Cigarette smoking, alcohol use, and colorectal adenoma in Japanese men and women. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:337-342.
74. Newcomb PA, Storer BE, Marcus PM. Cigarette smoking in relation to risk of large bowel cancer in women. *Cancer Res*. 1995;55:4906-4909.
75. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Christen WG, Hennekens CH. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1178-1181.
76. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1729-1735.
77. Slattery ML, Potter JD, Friedman GD, Ma K, Edwards. Tobacco use and colon cancer. *Int J Cancer* 1997;70:259-264.
78. Terry P, Ekbohm A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2001;91:585-587.
79. Verla-Tebit E, Lilla C, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in Germany: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2006;119:630-635.
80. Pfister DG, Benson AB, Somerfield MR. Clinical practice (Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2004;350:2375-2382.
81. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:160-167.
82. St. John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ESR. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1993;118:785-790.
83. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000;119:837-853.
84. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669-1674.
85. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750.