
Artigo Original / Original Article

É A OBESIDADE FACTOR DE RISCO PARA O CANCRO COLO-RECTAL? UMA META-ANÁLISE

P. MARQUES-VIDAL, P. RAVASCO, M. E. CAMILO

Resumo

Objectivo: Determinar se existe relação entre obesidade e incidência de cancro colo-rectal (CCR).

Métodos: Revisão sistemática de onze estudos prospectivos de coortes com dimensões entre 7.495 e 900.053 indivíduos. Uma meta-análise foi efectuada tendo em conta a localização primária do tumor.

Resultados: Nos onze estudos identificados, havia um aumento do risco de CCR associado ao grau de obesidade, mas apenas em nove esse aumento era estatisticamente significativo. Os resultados da meta-análise mostraram que a obesidade estava significativamente relacionada com um aumento do cancro colo-rectal (RR agregado = 1,50, IC95%: 1,30 - 1,73), mas que esse aumento era apenas para os tumores confinados ao cólon (RRag = 1,46, IC95%: 1,26 - 1,68) e não ao recto (RRag = 1,01, IC95%: 0,72 - 1,42). Finalmente, todos os estudos indicaram um aumento do risco de CCR com a obesidade nos homens, enquanto que para as mulheres apenas dois estudos em sete encontraram uma relação significativa.

Conclusões: Apesar da imprecisão na definição de obesidade, a literatura é quase unânime quanto à relação positiva entre obesidade e risco de CCR; este risco parece ser superior no género masculino e para tumores do cólon.

Summary

Aim: To determine whether obesity is related to an increased incidence of colorectal cancer (CRC).

Methods: systematic review of eleven prospective studies of cohorts comprising 7,495 to 900,053 subjects. A meta-analysis was performed according to the anatomical location of the primary tumour.

Results: All eleven studies showed a positive relationship between obesity and risk of CRC, although this relationship was statistically significant in only nine studies. Meta-analysis showed that obesity was significantly related with increased CCR risk (pooled RR = 1,50, CI95%: 1,30 - 1,73), but that this increase was for the colon (pooled RR = 1,46, CI95%: 1,26 - 1,68) and not for the rectum (pooled RR = 1,01, CI95%: 0,72 - 1,42). Finally, all studies showed an increased CCR risk associated with obesity in men, whereas only two out of seven studies showed a similar association in women.

Conclusions: although the definition of obesity is imprecise, the literature is almost unanimous regarding a positive relationship between obesity and CRC risk; this relationship seems to be stronger in men and for colon tumours.

GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 251-256

INTRODUÇÃO

O cancro colo-rectal (CCR) é o cancro mais frequente na União Europeia; em 1998, cerca de 217.000 novos casos foram diagnosticados, dos quais 111.000 vieram a falecer (1). Em Portugal, só em 2001 faleceram 2.218 pessoas por CCR, o que corresponde a 2,1% do número total de óbitos na população e a 10,1% dos óbitos por doença oncológica (2).

Em revisão abrangente (3), relativa aos fundamentos que estabelecem uma eventual relação entre o CCR e a nutrição, foi estimado que cerca de um terço dos casos poderiam ser evitados se a obesidade, o consumo excessivo de álcool ou de carnes vermelhas fossem reduzidos para níveis considerados saudáveis (4,5). De entre estes factores de risco, há que salientar a importância da obesidade, doença que pode ser prevenida mas que é cada vez mais frequente na população portuguesa (6,7),

e que também se encontra associada a outras patologias crónicas (8).

A maioria dos autores que procuraram relacionar a obesidade com a incidência de CCR recorreu a estudos retrospectivos, nos quais foram comparadas as características antropométricas de doentes com CCR com as de indivíduos sãos. Porém, estes estudos incorporam como factor de erro o facto da antropometria ter sido avaliada após o diagnóstico de cancro, podendo já ter havido modificações quer na nutrição dos doentes, quer no seu índice de massa corporal (IMC). Por esta razão, é mais fiável e conducente a maior rigor científico recorrer a estudos prospectivos, nos quais uma coorte de indivíduos inicialmente sãos é seguida por períodos de tempo prolongados. Estes estudos permitem calcular as taxas de incidência nos indivíduos expostos a um determinado factor de risco (neste caso excesso de peso/obesidade) bem como nos não expostos, e assim

determinar o verdadeiro risco relativo atribuível a esse factor (9). Os estudos prospectivos permitem pois determinar a importância da obesidade na incidência do CCR antes de haver modificações do IMC devidas à evolução da doença oncológica.

Nesse sentido, este trabalho procurou sintetizar a informação disponível oriunda de estudos prospectivos, publicados entre 1985 e 2004, que estudaram a relação entre antropometria, índice peso/altura ou IMC, e o risco de desenvolver CCR. A questão a esclarecer é: é a obesidade um factor de risco para o CCR?

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa Bibliográfica

Foi efectuada uma pesquisa na base de dados MEDLINE utilizando os seguintes critérios de busca: *prospective study*, *obesity*, *colorectal cancer* ou *colon cancer*. Para além do estudo de cada artigo, as suas referências bibliográficas foram também analisadas de modo a tentar obter o máximo de informação. Só foram considerados os estudos que definiram a obesidade, pelo $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$ (10) ou por um desvio significativo relativamente ao peso ideal em % deste.

Análise Estatística

Após a revisão sistemática, foi efectuada uma meta-análise dos dados utilizando o programa *Review Manager* versão 4.2 (*The Cochrane Collaboration*, 2002, Oxford, Inglaterra). Foram calculados os riscos relativos (RR) para a classe com o IMC mais elevado, e foi aplicado um modelo de efeitos aleatórios (11). Este modelo agrega os resultados dos diferentes estudos ponderando-os pelo tamanho da coorte. Os resultados foram expressos em RR agregados e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%.

RESULTADOS

Obesidade e Risco de Cancro Colo-Rectal

Tendo em conta os critérios de inclusão, dos catorze estudos inicialmente seleccionados (12-25), dois foram excluídos porque apenas consideravam o peso (13) ou a relação cintura/anca (14) dos indivíduos. Dos doze estudos considerados elegíveis, um estudou o efeito da obesidade na recorrência de CCR pelo que também foi excluído (22). As principais características das onze publicações seleccionadas encontram-se resumidas no Quadro 1.

Dos onze estudos, nove encontraram uma relação positiva entre o grau de obesidade e o risco de CCR em pelo menos um dos grupos estudados (12,15-18,20,21,23, 24). De notar que dos dois estudos onde não foi encontrada relação significativa entre a obesidade e a incidência de CCR, um foi conduzido exclusivamente em indivíduos vegetarianos (25), pelo que se pode sugerir que as especificidades deste tipo de alimentação tenham reduzido o risco de ocorrência de CCR.

Importância do Género Masculino ou Feminino

Dos estudos que incluíram homens e mulheres, dois não os analisaram separadamente (12, 25); nove estudaram o efeito da obesidade na incidência do CCR consoante o género. Nos homens, todos os estudos demonstraram um aumento do risco de cancro do cólon na presença de peso mais elevado, excesso ponderal ou obesidade (15,17,18,21,23), não se tendo verificado qualquer risco associado apenas para o cancro do recto (15,23). Em contrapartida, nas mulheres, dos sete estudos analisados (16-21,23) apenas dois encontraram uma relação significativa entre a obesidade e o CCR (16,18), enquanto que num outro estudo essa relação apenas se verificou em mulheres pré-menopáusicas (20).

Importância da Localização Anatómica

Quatro estudos analisaram o efeito da obesidade no RR de CCR consoante a sua localização anatómica, cólon ou recto (15,19,23,24). Na maioria dos indivíduos, foi observada uma relação entre peso mais elevado, excesso ponderal ou obesidade e cancro do cólon, enquanto que nenhum estudo encontrou associação entre obesidade e cancro do recto. De notar que, nestes estudos, a relação entre obesidade e localização cólica do cancro foi observada apenas nos homens, enquanto que nenhum estudo encontrou associação entre obesidade e localização anatómica nas mulheres (19,23).

Meta-Análise

Porque a maioria dos estudos não apresentava dados para as diferentes localizações anatómicas (colo-rectal, cólon e recto), foi decidido efectuar três meta-análises separadas. Cada meta-análise incluiu apenas os estudos para os quais existia informação relativa à localização anatómica considerada. Assim, os resultados indicam que o aumento do IMC está relacionado com um aumento significativo do risco de cancro colo-rectal (Risco relativo = 1,50, IC 95% : 1,30 - 1,73, Figura 1) e de localização no cólon, (Risco relativo = 1,46, IC 95% : 1,26 - 1,68, Figura 2). Em contrapartida, não foi encontrada relação

Quadro 1 - Identificação e características gerais dos estudos

Referência	Localização	Anos	Género	Dimensão da Coorte	Risco Relativo (95% IC)	Grupos Comparados	Variáveis Controladas
(12)	Cólon, recto	21	Homens e Mulheres	25.493	1,6(1,0-2,6)	Peso>125% vs. outro	Idade; género
(15)	Cólon, recto	22	Homens	7.495	Cólon:1,38(1,01-1,90) Recto: 0,63(0,38-1,04)	≥ 25,8 vs.< 21,7 kg/m ²	Idade
(16)	Cólon, recto	12	Mulheres	89.448	1,45(1,02-2,07)	≥ 29 vs.< 21kg/m ²	Idade; tabagismo; actividade física; antecedentes familiares; THS; aspirina; consumo de álcool e carne vermelha
(17)	Cólon	6	Homens e Mulheres	32.051	Homens:2,63(1,12-6,13) Mulheres:1,05(0,63-1,75)	≥ 25,6 vs.<22,5 kg/m ²	Idade; antecedentes familiares
(18)	Cólon	12	Homens e Mulheres	379.167 496.239	Homens:1,75(1,49-2,05) Mulheres:1,25(1,06-1,46)	≥ 30 vs.< 25 kg/m ²	Idade; raça; tabagismo; actividade física; educação; antecedentes familiares; THS; aspirina; consumo de álcool, gordura, vegetais e cereais; THS nas mulheres
(19)	Cólon, recto	9,6	Mulheres	61.463	Colo-rectal:1,24(0,95-1,62) Cólon:1,21(0,86-1,70) Recto:1,32(0,83-2,08)	≥ 26,7 vs.<22 kg/m ²	Idade; educação; energia, consumo de álcool, carne vermelha, gordura total, ácido fólico, vitaminas C e D e cálcio
(20)	Cólon, recto	10,6	Mulheres	89.835	Premenopausa: 1,88(1,24-2,86) 0,73(0,48-1,10)	≥ 30 vs.<25 kg/m ²	Idade; tabagismo; actividade física; educação; CO; THS; paridade
(21)	Cólon, recto	16	Homens e Mulheres	404.576 495.477	Homens:1,84(1,39-2,41) Mulheres:1,46(0,94-2,24)	≥ 40 vs.<18-24,9 kg/m ²	Idade; raça; tabagismo; actividade física; educação; estado civil; aspirina; consumo de álcool, gordura e vegetais
(23)	Cólon, recto	7	Homens e Mulheres	13.392 15.659	Homens: Cólon:2,11(1,26-3,53) Recto:0,83(0,42-1,64) Mulheres: Cólon:1,22(0,69-2,15) Recto:0,83(0,35-1,99)	≥ 23,6 vs.≤21,2 kg/m ² ≥ 23,1 vs.≤21,6 kg/m ²	Idade; tabagismo; altura; educação; consumo de álcool
(24)	Cólon, recto	14 20	Homens e Mulheres	46.632 87.733	Cólon:1,39(1,14-1,69) Recto:1,40(0,96-2,03)	≥ 30vs.≤23 kg/m ²	Idade; género; antecedentes familiares; endoscopia prévia; altura; tabagismo; actividade física; consumo de carne de vaca, porco ou carneiro, consumo de enchidos, álcool, ácido fólico e cálcio
(25)	Cólon, recto	17	Homens e Mulheres	10.998	1,53(0,87-2,69)	> 25vs.< 20 kg/m ²	Idade; género; tabagismo; consumo de álcool

CO: contraceptivos orais; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; THS: terapia hormonal substitutiva.

entre o aumento do IMC e a incidência do cancro rectal (RR = 1,01, IC 95% : 0,72 - 1,42, Figura 3).

DISCUSSÃO

O aumento de indivíduos com excesso de peso e obesidade constitui uma realidade global (7), que pode e deve ser prevenida, porque são situações de risco para

numerosas doenças crónicas (8). Este trabalho pretendeu avaliar a importância da obesidade como potencial factor de risco para o CCR. Foram analisados 11 estudos prospectivos, com coortes entre 7.495 e 900.053 indivíduos, seguidos por períodos de 6 a 22 anos, de um ou ambos os géneros, com amálgama ou separação quer dos géneros quer da localização (cólon e recto). Globalmente, podemos afirmar que o aumento de peso, nomeadamente o excesso ponderal ou a obesidade,

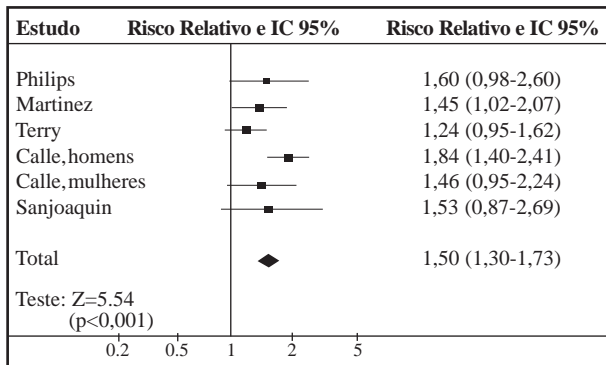


Figura 1 - Resultados da meta-análise dos estudos que relacionaram o aumento do IMC com o risco de cancro colo-rectal, todas as localizações e géneros.

encontra-se associado ao aumento de risco de CCR.

Uma das grandes dificuldades na comparação rigorosa dos estudos prende-se com a definição de obesidade. Embora seja relativamente consensual o valor de IMC de 30 kg/m² como limite acima do qual uma pessoa é considerada obesa e o intervalo de IMC entre 18,5 e 25,0 kg/m² como valores normoponderais (10), muitos dos estudos considerados nesta revisão não utilizaram estes limites. Assim, num dos estudos apenas foram incluídos indivíduos com um IMC ≥ 40 kg/m² (21), ou seja obesidade mórbida; dos onze estudos, nove incluíram indiscriminadamente indivíduos com excesso ponderal ou obesidade, isto é com IMC ≥ 25 kg/m², enquanto que um outro utilizou como limite inferior valores mais baixos de IMC, da ordem dos 23 kg/m² (23), incluindo assim indivíduos com peso elevado mas ainda considerados normais.

A associação entre obesidade e risco de CCR mostrou ainda algumas diferenças quanto a outras características das populações estudadas. No que respeita ao género, enquanto todos os estudos encontraram uma relação positiva entre obesidade e risco de CCR nos homens, apenas dois em sete observaram essa relação nas mulheres. Existem várias hipóteses explicativas para a diferença entre géneros; a primeira seria o eventual

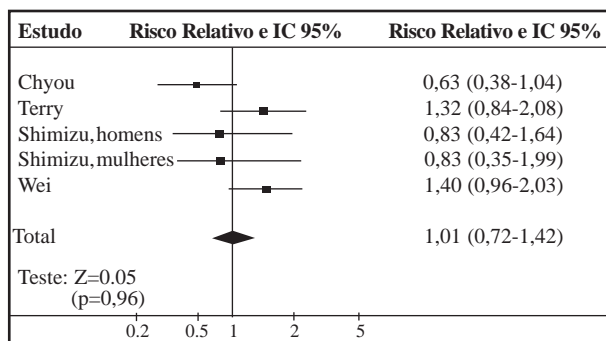


Figura 3 - Resultados da meta-análise dos estudos que relacionaram o aumento do IMC com o risco de cancro do recto, em ambos os géneros.

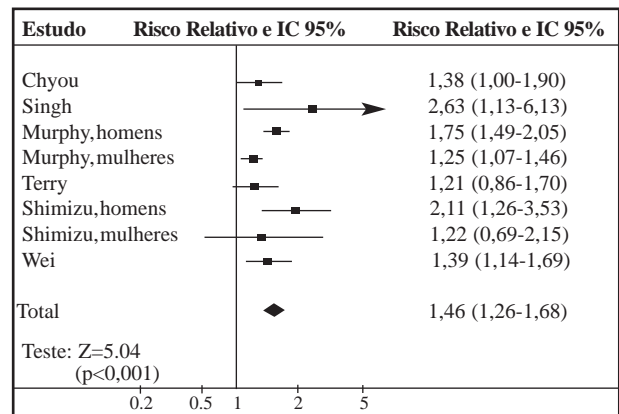


Figura 2 - Resultados da meta-análise dos estudos que relacionaram o aumento do IMC com o risco de cancro do cólon, em ambos os géneros.

efeito protector das hormonas sexuais femininas (26-29), embora em alguns estudos a relação entre IMC elevado e risco de CCR continue a existir nas mulheres, mesmo após ter havido ajuste para a terapêutica hormonal substitutiva (16,18) ou que a relação seja mais forte nas mulheres prémenopausais relativamente às pós-menopausais (20). Uma outra possibilidade seria que, nos homens, a gordura associada ao aumento ponderal tende a ser sobretudo visceral ou gordura castanha, com maior actividade pró-inflamatória, que se presume aumentar o risco de neoplasias (8). Finalmente, as diferenças de comportamentos de saúde, nomeadamente da alimentação entre homens e mulheres (30,31), poderiam igualmente explicar o menor risco de CCR associado à obesidade nestas últimas.

Ao analisar os estudos que procuraram a relação entre obesidade e risco de CCR em função da localização anatómica do cancro (cólon ou recto), verificou-se não haver aumento significativo de risco para o recto. Embora não haja uma explicação clara para estas diferenças, é admissível especular que o aumento ponderal corresponda a padrões alimentares diferentes, a cujos efeitos deletérios o cólon poderia ser mais susceptível (4,5). Quanto ao(s) mecanismo(s) através dos quais o IMC elevado aumenta o risco de CCR, pode-se especular a actividade pró-inflamatória do tecido adiposo, para além de diferentes padrões alimentares associados.

A maioria dos autores efectuou um ajuste quanto às principais covariáveis (alguns alimentos, tabagismo, actividade física, toma de aspirina), mas também aqui há uma grande diversidade (Quadro 1); de notar que o único estudo onde não foi encontrada relação significativa entre a obesidade e a incidência de CCR foi conduzido exclusivamente em indivíduos vegetarianos (25), sendo natural especular que as especificidades deste tipo de alimentação tenham reduzido o risco de ocorrência de CCR (4,5). É no entanto natural que não se tenha con-

seguido suprimir todo o efeito inerente às diferenças de estilos de vida entre homens e mulheres, e entre coortes provenientes de diferentes contextos geográfico/sócio/económicos.

Em conclusão, os resultados deste estudo mostram a existência de uma associação positiva entre IMC e risco de CCR; este aumento do risco observa-se mesmo para valores do IMC antes da obesidade, não havendo informação suficiente que permita estabelecer um valor de corte (*cut-off*). O risco parece ser mais consistente e significativamente superior para o género masculino e para a localização cólica.

Agradecimentos

A Unidade de Nutrição e Metabolismo do Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, é parcialmente financiada pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

Correspondência:

Pedro Marques-Vidal
Unidade de Nutrição e Metabolismo
Instituto de Medicina Molecular,
Edifício Egas Moniz
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649 - 028 Lisboa
Telephone: +351 21 799 94 74
Telefax: +351 21 798 51 42
E-mail: mvidal@fm.ul.pt

BIBLIOGRAFIA

1. EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union - 1998 estimates; c2005 [cited 2004 December]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
2. Divisão de Epidemiologia. Risco de morrer em Portugal, 2001. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2003. Report No.: ISSN 0873-089X.
3. Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 127-46.
4. La Vecchia C, Braga C, Franceschi S, Dal Maso L, Negri E. Population-attributable risk for colon cancer in Italy. *Nutr Cancer* 1999; 33: 196-200.
5. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 579-88.
6. Padez C, Fernandes T, Mourão I, Moreira P, Rosado V. Prevalence of overweight and obesity in 7-9-year-old Portuguese children: trends in body mass index from 1970-2002. *Am J Hum Biol* 2004; 16: 670-8.
7. Marques-Vidal P, Dias CM. Trends in overweight and obesity in Portugal: the national health surveys 1995-6 and 1998-9. *Obesity Res* 2005; 13: 1141-5.
8. Carmo I, Carreira M, Almeida MD, Gomes L, Ruas A, Reis L, et al. Prevalência da obesidade em Portugal continental (EPOP): estudo transversal. *Rev Epidemiol*. 2001; 4: 17.
9. Mausner & Bahn. *Introdução à epidemiologia*. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1999.
10. Garrow JS. *Treat obesity seriously*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 77-88.
12. Phillips RL, Snowdon DA. Dietary relationships with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 307-17.
13. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Height, weight, and risk of colorectal cancer. An 18-year follow-up in a cohort of 5249 men. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 285-8.
14. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Int Med* 1995; 122: 327-34.
15. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 276-82.
16. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 948-55.
17. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 761-74.
18. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 847-54.
19. Terry P, Giovannucci E, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: relation varies by age and cancer site. *Br J Cancer* 2001; 85: 346-49.
20. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51: 191-4.
21. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
22. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Benson AB, 3rd, Macdonald JS, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 484-95.
23. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003; 88: 1038-43.
24. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 433-42.
25. Sanjoaquin MA, Appleby PN, Thorogood M, Mann JI, Key TJ. Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004; 90: 118-21.
26. Burkman RT. Reproductive hormones and cancer: ovarian and colon cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 527-40.
27. Franceschi S, La Vecchia C. Colorectal cancer and hormone replacement therapy: an unexpected finding. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 427-38.
28. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Int Med* 1998; 128: 705-12.
29. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E, et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 295-300.

30. Bates CJ, Prentice A, Finch S. Gender differences in food and nutrient intakes and status indices from the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 694-9.
31. Fraser GE, Welch A, Luben R, Bingham SA, Day NE. The effect of age, sex, and education on food consumption of a middle-aged English cohort-EPIC in East Anglia. *Prev Med* 2000; 30: 26-34.