UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ALEXANDRA PAOLA ZANDONAI

**A busca de evidências para os fatores de risco alimentares do câncer
colorretal: revisão integrativa da literatura**

Ribeirão Preto

2010

ALEXANDRA PAOLA ZANDONAI

**A busca de evidências para os fatores de risco alimentares do câncer
colorretal: revisão integrativa da literatura**

Dissertação apresentada a Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título Mestre em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental.

Linha de Pesquisa: Processo do cuidar do adulto com doenças agudas e crônico-degenerativas.

Orientadora: Profa. Dra. Namie Okino Sawada

Ribeirão Preto

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca e Documentação
da Prefeitura do Campus Administrativo de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo

Zandonai, Alexandra Paola

A busca de evidências para os fatores de risco alimentares do câncer colorretal: revisão integrativa da literatura. Ribeirão Preto, 2010.

182p. : il ; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientadora: Sawada, Namie Okino.

1. Câncer colorretal. 2. Fatores de risco. 3. Enfermagem oncológica.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Alexandra Paola Zandonai

A busca de evidências para os fatores de risco alimentares do câncer colorretal: revisão integrativa da literatura.

Dissertação apresentada a Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título Mestre em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus,

Pelo dom da vida, saúde e amparo durante esta caminhada. Agradeço pelo meu presentinho divino (minha filha Alice) e por colocar pessoas maravilhosas na minha vida.

Aos meus pais, Carlos e Dorai,

Pela dedicação na transmissão de valores, educação e na realização de meus sonhos. Obrigada por me incentivar a lutar pelos meus objetivos e amenizar essa travessia com seu amor incondicional. Não poderia deixar de mencionar o quanto amo e admiro vocês.

Aos meus irmãos Carlos Augusto e Germano,

Pelo amor, carinho e união. Por estarem sempre presentes nos momentos de alegria e tristeza. Obrigada por cuidarem do meu Odie (in memoriam).

Ao meu “namorado” Rô

Pela alegria e felicidade de cada momento juntos. Por cada sorriso, gestos de carinho e amor. Você ilumina meu dia e desperta o que há de melhor da vida em mim. Agradeço pelo companherismo e compreensão na elaboração deste trabalho. Te amo!

A minha filha amada Alice,

Minha abençoada surpresa. Alegro-me ao sentir sua presença, seus movimentos... “vida em mim”.

Agradecimento especial

À Profa. Dra. Namie Okino Sawada pela orientação durante esses 2 anos. Agradeço por me acolher e acreditar no meu desejo em crescer como enfermeira através do conhecimento. Obrigada em me conceder a oportunidade de ingressar como sua aluna de mestrado no processo seletivo da pós-graduação. Durante este longo período, você foi professora, amiga e companheira. Minha profunda gratidão.

À Profa Dra Cristina Maria Galvão pela disponibilidade e contribuições.

À Profa Dra Marcia Maria Fontão Zago pela afetuosidade e paciência em sanar minhas dúvidas.

À Profa Dra Helena Megumi Sonobe pelas valiosas contribuições durante o exame de qualificação e execução deste trabalho.

À Profa. Dra. Noeli Marchioro Liston Andrade Ferreira pelo incentivo pela especialidade oncológica durante a graduação e pelo auxílio na finalização desta etapa.

À Profa Dra Sílvia Helena Zem-Mascarenhas, Profa Dra Giselle Dupas e as demais professoras da Universidade Federal de São Carlos pela formação acadêmica de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Aos Que Passam Em Nossas Vidas

*Cada um que passa em nossa vida passa sozinho...
Porque cada pessoa é única para nós,
e nenhuma substitui a outra.
Cada um que passa em nossa vida passa sozinho,
mas não vai só...
Levam um pouco de nós mesmos
e nos deixam um pouco de si mesmos.*

*Há os que levam muito,
mas não há os que não levam nada.
Há os que deixam muito,
mas não há os que não deixam nada.*

*Esta é a mais bela realidade da vida...
A prova tremenda de que cada um é importante
e que ninguém se aproxima do outro por acaso...*

(Antoine de Saint-Exupéry)

À família Gallegos, Marco, Lilian, Rodrigo, Crísthian, Nara e meus sobrinhos (Livia e Daniel) pelo carinho, suporte e compreensão. Um agradecimento especial a Lilian pelo estímulo diário e auxílio na confecção deste trabalho.

*A minha **vó Elisa** por estar sempre presente e transmitir sua força e alegria.*

Às minhas queridas amigas da pós-graduação: Danny, Gabi, Bibi e Thithi, Lu, Marília, Tayana, Fernanda, Adriana, Gisele, Andreia, Livia...obrigada pelo apoio, amizade e por tornarem esse trabalho mais suave.

Às minha amigas de graduação: Lílían, Patrícia e Rosana pelo companheirismo e suporte.

À minhas amigas de infância: Daní, Bia, Dé, Ana Cláudia, Patrícia, Vare, Daiane, Camila, Karina..agradeço a amizade duradoura e carinho.

As minhas colegas de república, especialmente Marina pelos momentos de descontração.

Ao Marcelo, pelas caronas e suporte tecnológico.

A todos meus amigos e familiares que por ventura não foram citados, mas contribuíram de alguma forma na realização deste trabalho.

Aos pacientes oncológicos que freqüentam o grupo de pesquisa por transmitirem uma força contagiante.

À todas as professoras e funcionários da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP pela contribuição ao meu crescimento profissional.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro concedido para a realização deste trabalho.

Há momentos

*Há momentos na vida em que sentimos tanto
a falta de alguém que o que mais queremos
é tirar esta pessoa de nossos sonhos
e abraçá-la.*

*Sonhe com aquilo que você quiser.
Seja o que você quer ser,
porque você possui apenas uma vida
e nela só se tem uma chance
de fazer aquilo que se quer.*

*Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte.
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.*

*As pessoas mais felizes
não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor
das oportunidades que aparecem
em seus caminhos.*

*A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem
a importância das pessoas que passam por suas vidas.*

*O futuro mais brilhante
é baseado num passado intensamente vivido.
Você só terá sucesso na vida
quando perdoar os erros
e as decepções do passado.*

*A vida é curta, mas as emoções que podemos deixar
duram uma eternidade.
A vida não é de se brincar
porque um belo dia se morre.*

(Clarice Lispector)

RESUMO

ZANDONAI, A.P. **A busca de evidências para os fatores de risco alimentares do câncer colorretal**: revisão integrativa da literatura. 2010. 182f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como objetivos buscar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura científica relacionado aos fatores de risco alimentares para o câncer colorretal; categorizar os aspectos relacionados aos fatores de risco alimentares levantados e; selecionar as recomendações em educação em saúde específica para promoção e prevenção para o câncer colorretal, aliada a uma alimentação saudável. Para a seleção dos estudos, foram consultadas as bases de dados LILACS, PUBMED, CINAHL e COCHRANE Library e a amostra constituiu-se de 26 estudos. Foram identificados 21 estudos (80,8%) indexados na base de dados PUBMED e 5 estudos (19,2%) na COCHRANE Library. Houve uma prevalência de 16 estudos (61,5%) com nível de evidência 2 e 10 estudos (38,5%) com nível de evidência 1. Após a análise dos aspectos abordados nestes artigos, reuniu-se em 4 categorias temáticas com a abordagem dos seguintes aspectos: 1- o consumo de carnes e os fatores de risco para câncer colorretal, composta por 6 estudos (23,1%); 2- ácido fólico, fibras, α -tocoferol e β -caroteno e os fatores de risco para câncer colorretal, com 6 estudos (23,1%); 3- os fatores de risco associados a suplementação pelo cálcio e vitamina D, com 8 estudos (30,7%); 4- baixo índice glicêmico e de gordura, aumento do consumo de frutas, vegetais e simbióticos como redutores do risco de câncer colorretal, com 6 estudos (23,1%). Na categoria 1 as metanálises encontraram associações de que a ingestão de carne vermelha está relacionada com o aumento do risco para câncer colorretal em 28% a 35%, enquanto que a carne processada está associada com o risco elevado de 20% a 49%. Na categoria 2, as evidências encontradas sobre a suplementação por ácido fólico, antioxidantes e fibras não demonstram segurança em seus dados, uma vez que sugerem a necessidade de mais estudos aprofundados sobre a temática em questão. Quanto a categoria 3, conclui de forma convincente que o alto consumo de cálcio reduz o risco para o câncer colorretal em 45% e quando associado a vitamina D oferece um efeito quimioprotetor ao intervir na carcinogênese colorretal. A categoria 4, encontrou-se uma associação entre o índice e a taxa glicêmicos com o risco para o câncer colorretal, houve uma moderada redução no risco de câncer colorretal associado ao alto consumo de vegetais e frutas, a redução do consumo de gorduras e aumento consumo de frutas e vegetais não reduziu o risco para câncer colorretal invasivo durante o período de seguimento, a intervenção simbiótica não pode afirmar sobre o seu efeito protetor para o câncer colorretal. As recomendações presentes nesta revisão integrativa almejam a promoção e prevenção aos fatores de risco para o câncer colorretal, uma vez que a enfermagem destaca-se como forte agente capaz de estimular a adoção de hábitos alimentares saudáveis, além de oferecer embasamento nutricional juntamente com os demais profissionais da equipe de saúde.

Palavras-chave: câncer colorretal; fatores de risco; enfermagem oncológica.

ABSTRACT

ZANDONAI, A. P. **The search for evidence for the dietary risk factors for colorectal cancer:** an integrative literature review. 2010. 182p. Thesis (Master Degree) – Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

It is an integrative literature review, which aimed to search and synthesize the available evidence in the scientific literature related to dietary risk factors for colorectal cancer; to characterize the aspects related to risk factors and food surveyed; select the recommendations in health education specific to promotion and prevention of colorectal cancer, combined with a healthy diet. For the studies' selection were consulted the databases LILACS, PubMed, CINAHL and Cochrane Library, and the sample consisted of 26 studies. It was identified 21 studies (80.8%) indexed in the databases PUBMED and five studies (19.2%) in the Cochrane Library. There was a prevalence of 16 studies (61.5%) with level of evidence 2 and 10 studies (38.5%) with a level of evidence 1. After analyzing the issues addressed in these articles, and were grouped in four themes with the approach of the following: 1- the consumption of meat and the risk factors for colorectal cancer, consisting of six studies (23.1%); 2- folic acid, fiber, α -tocopherol and β -carotene and the risk factors for colorectal cancer, 6 studies (23.1%); 3- the risk factors associated with supplementation with calcium and vitamin D, with 8 studies (30.7%); 4- low glycemic index and fat, increased consumption of fruits, vegetables and symbiotic as reducing the risk of colorectal cancer, 6 studies (23.1%). In the category 1, the meta-analysis found that the associations of intake of red meat is related with increased risk for colorectal cancer by 28% to 35%, while the processed meat is associated with increased risk of 20% to 49%. In the category 2, the evidence found on the supplementation of folic acid, antioxidants and fiber do not demonstrate safety of your data, since they suggest the need for more detailed studies on the topic in question. In the category 3, the conclusion was convincingly that high calcium intake reduces the risk for colorectal cancer by 45% and when combined with vitamin D offers a chemoprotective effect by intervening in colorectal carcinogenesis. The fourth category, it was found an association between glycemic index and rate the risk for colorectal cancer, there was a moderate reduction in risk of colorectal cancer associated with high intake of fruits and vegetables, reducing fat intake and increased consumption fruits and vegetables did not reduce the risk to invasive colorectal cancer during the following period, the symbiotic action can not be guaranteed about the protective effect for colorectal cancer. The recommendations in this integrative review aimed the promotion and prevention of the risk factors' colorectal cancer, since that nursing stands out as a strong agent able to stimulate the adoption of healthy eating habits, and in addition provides nutrition knowledge with other professionals of the health team.

Key words: colorectal cancer; risk factors; oncology nursing.

RESUMEN

ZANDONAI, A.P. **La búsqueda de evidencias para los factores de riesgo alimentario para el cáncer colorrectal:** una revisión integrada de la literatura. 2010. 182h. Disertación (Maestría) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Es una revisión integrada de la literatura, cuyo objetivo era buscar y sintetizar la evidencia disponible en la literatura científica relacionada con los factores dietéticos para el cáncer colorrectal; categorizar los aspectos relacionados con los factores de riesgo alimenticio encontrados y; seleccionar las recomendaciones educación para la salud específicamente para la promoción y la prevención del cáncer colorrectal, en combinación con una dieta saludable. Para seleccionar los estudios se han consultado las bases de datos LILACS, PubMed, CINAHL y Cochrane Library y la muestra constó de 26 estudios. Se identificaron 21 estudios (80,8%) indexados en la base de datos PUBMED y cinco estudios (19,2%) en la Biblioteca Cochrane. Hubo una prevalencia de 16 estudios (61,5%) con nivel de evidencia 2 y 10 estudios (38,5%) con un nivel de evidencia 1. Después de analizar las cuestiones que se abordan en estos artículos, se reunió en cuatro temas con el enfoque de los siguientes aspectos: 1- el consumo de la carne y los factores de riesgo para el cáncer colorrectal, que consta de seis estudios (23,1%); 2- ácido fólico, fibras, α -tocoferol y β -caroteno y los factores de riesgo para el cáncer colorrectal, 6 estudios (23,1%); 3- los factores de riesgo asociados con la suplementación con calcio y vitamina D, con 8 estudios (30,7%); 4- bajo índice glicémico y la grasa, aumento del consumo de frutas, verduras y simbiótica como la reducción del riesgo de cáncer colorrectal, 6 estudios (23,1%). En la categoría 1, las metanálisis encontraron asociaciones entre la ingestión de carne roja se relacionandola con un mayor riesgo de cáncer colorrectal de un 28% a 35%, mientras que la carne procesada está asociada a un mayor riesgo, de 20% a 49%. En la categoría 2, la evidencia hallada en la suplementación de ácido fólico, antioxidantes y fibra no demuestran la seguridad de sus datos, ya que sugieren la necesidad de estudios más detallados sobre el tema en cuestión. En cuanto a la categoría 3, concluye de manera convincente que el consumo alto de calcio reduce el riesgo de cáncer colorrectal en un 45% y cuando se combina con la vitamina D ofrece un efecto quimioprotector al intervenir en la carcinogénesis colorrectal. En la categoría 4, hemos observado una asociación entre el índice y la tasa glicémico y el tipo de riesgo para el cáncer colorrectal, hubo una reducción moderada en el riesgo de cáncer colorrectal asociado con el alto consumo de frutas y verduras, reducir la ingestión de grasa y el aumento del consumo de frutas y verduras no reduce el riesgo de cáncer colorrectal invasivo durante el período de estudio, la intervención simbiótica no puede afirmar su efecto protector contra el cáncer colorrectal. Las recomendaciones presentes en esta revisión integrada tienen por objetivo la promoción y prevención de factores de riesgo para el cáncer colorrectal, ya que la enfermería se destaca como un fuerte agente capaz de estimular la adopción de hábitos alimenticio saludables, y ofrecer sus conocimientos nutricionales junto con los otros profesionales de la salud.

Palabras clave: cáncer colorrectal, factores de riesgo, enfermería oncológica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo proposto por Vogelstein e cols sobre a sequência de mutações na evolução do adenoma-carcinoma (WEIMBERG; HANAHAN, 1996 apud PINHO, 2008).	26
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição do número de estudos publicados segundo ano.....	74
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco para o câncer colorretal.....	41
Quadro 2 – Descritores controlados de acordo com a base de dados consultada.....	62
Quadro 3 – Sistema de escore da escala de Jadad et al., (1996).....	64
Quadro 4 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados PUBMED.	65
Quadro 5 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados LILACS.....	65
Quadro 6 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados CINAHL.....	66
Quadro 7 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados COCHRANE Library.....	67
Quadro 8 – Tipos de revisões e modelos segundo suas definições, propostas, meta, ferramentas de amostragem e análise.	68
Quadro 9 - Distribuição dos estudos incluídos nesta revisão integrativa segundo a base de dados, ano e título.	72
Quadro 10 - Descrição dos estudos incluídos nesta revisão integrativa segundo o delineamento de pesquisa, nível de evidência, escala de Jadad, formação e instituição sede do autor principal, país de origem, idioma e tipo de revista.	75
Quadro 11 - Categorização dos estudos sobre fator de risco alimentar para câncer colorretal, segundo título, autores, periódico e ano de publicação. Ribeirão Preto, 2010.	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais etapas da carcinogênese e as proteínas envolvidas.	27
Tabela 2 – Sistema TNM para o estadiamento do câncer colorretal.	32
Tabela 3 – Exigências para uma revisão integrativa.	60
Tabela 4 - Distribuição dos artigos de acordo com o periódico publicado.	78

SUMÁRIO

1.	Introdução	20
1.1.	O Câncer colorretal	21
1.1.1.	Epidemiologia.....	21
1.1.2.	Fisiopatologia	24
1.1.3.	Sinais e sintomas	28
1.1.4.	Diagnóstico e estadiamento	30
1.1.5.	Tratamento.....	33
1.1.6.	Promoção e Prevenção.....	36
1.1.7.	Fatores de risco	41
1.1.8.	Câncer colorretal e alimentação	43
2.	Referencial Teórico e Metodológico	47
2.1.	A prática baseada em evidências	48
2.2.	Revisão Integrativa	51
3.	Objetivos.....	53
3.1.	Objetivo geral	54
3.2.	Objetivos específicos	54
4.	Procedimentos Metodológicos.....	55
4.1.	Procedimentos metodológicos para uma revisão integrativa.....	56
4.2.	Procedimento adotado para seleção de artigos	60
4.3.	Extração das informações dos artigos selecionados na revisão integrativa.....	67
4.4.	Avaliação dos artigos selecionados	67
4.5.	Apresentação da revisão integrativa	70
5.	Resultados e Discussões	71
5.1.	Identificação e caracterização dos estudos analisados.....	72
5.2.	Categorias temáticas dos estudos analisados	80
5.3.	Síntese dos artigos incluídos.....	84

6.	Conclusão.....	158
7.	Referências Bibliográficas	165
8.	Anexos	177

Apresentação

*"Aquilo que se faz por amor está sempre além do bem e
do mal."*

(Friedrich Wilhelm Nietzsche)

Durante a graduação, desenvolvi afinidade a área oncológica ao observar a necessidade de um cuidado especializado e humanizado ao paciente oncológico.

Também identifiquei as demandas exigidas pelo mercado de trabalho que direcionaram a uma assistência mais qualificada e altamente complexa. Sendo assim, visando o crescimento intelectual, aprimoramento da prática e aprofundamento em oncologia optei pelo curso de especialização Enfermagem em Oncologia oferecido pela EERP-USP.

No decorrer do curso de especialização, deparei com a oportunidade de participar do processo seletivo do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental, na linha de pesquisa “Processo do cuidar do adulto com doenças agudas e crônico-degenerativas” sob a orientação da Profa. Dra. Namie Okino Sawada.

Em novembro de 2007, fui convidada para participar do grupo de estudo e pesquisa “Grupo de estudo da reabilitação de pacientes oncológicos” pela Profa. Dra. Namie Okino Sawada. No espaço cedido pelo Grupo de Apoio ao Centro Especializado de Oncologia (GACEON) vinculado ao Hospital Beneficência Portuguesa, acompanhei e interagi com pacientes oncológicos, sendo possível observar e avaliar sua qualidade de vida durante o processo de reabilitação.

O processo seletivo para a pós-graduação em 2008 foi árduo, mas felizmente, com resultado positivo. Vieram as mudanças. Mudanças de cidade, do aconchego da casa dos pais para uma república, contato com os ingressantes de todas as regiões do Brasil, culturas diferentes e sotaques diferentes.

No segundo semestre de 2008, através do Programa de Aperfeiçoamento ao Ensino como voluntária no estágio supervisionado da graduação, acompanhei a evolução de pacientes com câncer colorretal e outras patologias intestinais que eram submetidos à cirurgia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. A supervisão do estágio ampliou a interação com os pacientes oncológicos e os alunos de graduação.

Esse trabalho é fruto de uma paixão e dedicação a enfermagem oncológica. Com humildade reconheço que devo amadurecer e ir além dos desafios impostos por essa especialidade.

1. Introdução

“Deixe que o alimento seja seu remédio e o remédio seu alimento”.

(Hípodrates)

1.1.O Câncer colorretal

1.1.1. Epidemiologia

O termo câncer é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças, incluindo tumores malignos de diferentes localizações. Importante causa de doença e morte no Brasil, desde 2003, as neoplasias malignas constituem-se na segunda causa de morte na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade (BRASIL, 2009).

Câncer é um grupo de doenças caracterizada pelo crescimento descontrolado celular como resultado de alterações genéticas nas células. Células e tecidos são sistemas complexos com estágio crítico e pontos de checagem para garantir o crescimento celular e função normal. Normalmente a divisão, diferenciação e morte celular são cuidadosamente reguladas. Todos os cânceres iniciam-se como uma célula que perde o controle sobre seu crescimento normal e processo de replicação (WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

O indivíduo adulto é composto por cerca de 10^{13} células, nas quais são renovadas e substituídas constantemente. Por volta de 5-10% dos cânceres resultam diretamente de genes herdados associados com câncer, no entanto, a maioria envolve alterações ou danos acumulado ao longo do tempo no material genético celular (WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

A Sociedade Americana do Câncer (*The American Cancer Society*, 2008) estimou que em 2008 cerca de 148.810 pessoas seriam diagnosticadas com câncer colorretal e 49.960 pessoas morreriam desta doença. O câncer de colorretal é o terceiro câncer comumente diagnosticado e o terceiro câncer causador de mortes em homens e mulheres nos Estados Unidos da América.

No mundo, os tumores malignos que acometem o cólon e o reto a cada ano somam aproximadamente 945 mil casos novos, sendo a quarta causa mais comum de câncer no mundo e a segunda em países desenvolvidos (BRASIL, 2005).

Em 2010, o número de casos novos de câncer colorretal estimado para o Brasil será de 13.310 casos em homens e de 14.800 em mulheres. Estes valores

correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2009).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (19/100.000). Na Região Centro-Oeste (11/100.000) ocupa a quarta posição. Nas regiões Nordeste (5/100.000) e Norte (4/100.000) ocupam a quinta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (22/100.000) e Sudeste (21/100.000); o terceiro nas regiões Centro-Oeste (11/100.000) e Nordeste (6/100.000), e o quinto na região Norte (4/100.000) (BRASIL, 2009).

Quanto à incidência, o câncer colorretal configura-se como a terceira causa mais comum de câncer no mundo em ambos os sexos e a segunda causa em países desenvolvidos. Aproximadamente 9,4%, equivalendo a um milhão de casos novos, de todos os cânceres são de cólon e reto. Os padrões geográficos são bem similares entre homens e mulheres, porém o câncer de reto é cerca de 20% a 50% maior em homens na maioria das populações (BRASIL, 2009).

No Brasil, o câncer em geral configura-se como problema de saúde pública de dimensões nacionais. Com o aumento da expectativa de vida do povo brasileiro e com a progressiva industrialização e globalização, as neoplasias ganharam importância crescente no perfil de mortalidade do país, ocupando o segundo lugar de causa de óbito. O câncer colorretal figura entre os cinco primeiros mais frequentes e sua incidência não é homogênea em todo o país, mas tem prevalência na região sul e sudeste, particularmente nos Estados de São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro (HABR-GAMA, 2005).

Nos Estados Unidos da América o câncer colorretal remete a uma significativa causa de morbidade e mortalidade. Pelo fato de, um entre 18 homens norte-americanos e um entre 20 mulheres norte-americanas estarem sujeitos a desenvolverem câncer colorretal invasivo em determinado período de suas vidas (GELLAD; PROVENZALE, 2010).

Na Europa, o câncer colorretal é a segunda principal causa de morte entre homens e mulheres. O câncer colorretal está tão generalizado que ocupa o segundo lugar de prevalência entre as neoplasias. Estima-se que 2,8 milhões de pessoas vivas foram diagnosticadas com cancer colorretal nos últimos cinco anos (GELLAD; PROVENZALE, 2010).

O câncer colorretal é considerado um problema sério a saúde da população. A cada ano, no mundo, são diagnosticado cerca de um milhão de novos casos, neste período ocorre meio milhão de mortes conseqüentes do câncer colorretal (SANTOS JUNIOR, 2007).

De acordo com o portal eletrônico do Instituto Nacional de Câncer (INCA) constituem câncer de colorretal os tumores que abrangem as estruturas anatômicas do intestino grosso (cólon) e o reto. Também podem ser definidos como adenoma ou adenocarcinoma.

Adenoma é definido como uma lesão circunscrita benigna com composição tubular ou com estruturas vilosas que demonstra a neoplasia intraepitelial. As neoplasias de células epiteliais são imaturas e tipicamente apresentam núcleos aumentados, hiperbasófilos e estratificados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

O adenoma pode-se apresentar da seguinte maneira: adenoma tubular (adenoma em túbulos ramificados que são rodeado por lamina, freqüente em 80% dos tumores); adenoma viloso (assemelha-se como uma folha ou processos digiformes, coberto por uma lâmina própria do epitélio displásico); adenoma tubular-viloso (composto por ambas as estruturas, na qual compreendem mais de 20% dos tumores); e adenoma serrilhado (formado de glândulas serra de dentes) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Quanto a definição de adenocarcinoma pela *World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* (2000) trata-se de um tumor epitelial maligno com diferenciação glandular.

De acordo com *The American Cancer Society* (2008) o câncer colorretal usualmente desenvolve-se lentamente num período de muitos anos. Antes do verdadeiro câncer se desenvolver, usualmente inicia-se como um pólipó não-carcinogênico, o qual poderá eventualmente transformar-se num câncer.

De acordo com *World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* (2000) pólipós são definidos como um termo genérico para qualquer excrescência ou um crescimento saliente acima de uma mucosa. Os pólipós podem ser pedunculado ou sésil, e são facilmente visto pelo exame macroscópico ou endoscopia convencional.

Um pólipó é um crescimento tecidual que se desenvolve na superfície do cólon e reto. Certos tipos de pólipós são chamados de pólipós adenomatosos ou adenomas,

são mais suscetíveis a tornarem-se câncer, embora a maioria dos adenomas não se tornem câncer (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008).

O adenocarcinoma e adenocarcinoma mucinoso respondem por 90-95% dos carcinomas cólon retais, todos os outros tipos são considerados incomuns. O adenocarcinoma mucinoso ocorre com mais frequência no cólon (15%) que no reto (10%). O carcinoma colorretal está localizado no reto em 45% dos casos, no sigmóide em 25% e nas outras partes do cólon em 30%. Alguns fatores, como infiltração nos vasos sanguíneos e linfáticos, células pouco diferenciadas e aneuploidia, estão associados a um prognóstico pior da doença (GIL-DELGADO, KHAYAT, TAIEB, 2006).

As diferenças regionais das taxas de mortalidade por câncer de cólon retal têm sido ressaltadas por diferentes autores, que apontam à contribuição de hábitos culturais e alimentares, diferenças socioeconômicas e de estilo de vida, para essa heterogeneidade, além de outros aspectos relevantes como acesso aos serviços de saúde, a qualidade do atendimento hospitalar e dos serviços de prevenção. Esses fatores devem ser considerados na avaliação das diferenças encontradas entre as regiões e capitais brasileiras, já que a região sul e sudeste, em comparação com as demais, apresentam provavelmente, hábitos de vida que poderiam levar a um maior risco de desenvolvimento de câncer de cólon retal, como o baixo consumo de fibras e o alto teor de lipídios na dieta, ingestão elevada de álcool e a prevalência mais altas de tabagismo (NEVES; MATTOS; KOIFMAN, 2005).

Uma tendência ascendente da proporção de calorias lipídicas na dieta do Norte e Nordeste, a manutenção desse indicador em torno de valores muito elevados no Centro-Sul, a persistência de valores elevados para o colesterol dietético, o aumento dos ácidos graxos saturados e a redução dos carboidratos complexos em todas as áreas metropolitanas do país, ao lado da estagnação ou redução do consumo de leguminosas, verduras, legumes, frutas e sucos naturais e da ascensão do consumo já excessivo de açúcar refinado e refrigerantes, são traços marcantes e negativos identificados na evolução do padrão alimentar brasileiro (MONTEIRO; MONDINI; COSTA, 2000).

1.1.2. Fisiopatologia

As células de um organismo vivo normal coexistem em perfeita harmonia citológica, histológica e funcional, orientada para a manutenção da vida. O

crescimento celular corresponde as necessidades do organismo e trata-se de um processo regulado. No crescimento celular ocorre o aumento da massa celular, duplicação do DNA e a divisão da célula em duas células-filhas idênticas, descrição do ciclo mitótico, que processam por meio das seguintes fases: G1, S, G2, M e G0 (BRASIL, 2008).

Fase G1 – ocorre a preparação para a síntese de DNA, mediante a mobilização das bases púricas e pirimídicas, fosfatos e riboses, para a síntese dos nucleotídeos, e de aminoácidos, para a síntese de proteínas, inclusive enzimas;

Fase S – corresponde a fase de síntese do DNA, determinando a duplicação dos cromossomos;

Fase G2 – período pré-mitótico, a síntese do DNA está completa e seus cromossomos duplicados, rearranjam-se, preparando o núcleo para a divisão celular;

Fase M – corresponde a mitose. Há movimentações cromossômicas e clivagem da célula, cujo resultado é a distribuição dos pares de cromossomos para as duas células-filhas.

Fase G0 – as células apresentam menor atividade metabólica. Trata-se de um período prolongado de repouso, na qual as células não respondem aos estímulos que normalmente iniciam a síntese de DNA (BRASIL, 2008).

Entretanto, em algumas ocasiões, pode ocorrer uma ruptura nos mecanismos reguladores da multiplicação celular, na qual a célula inicia um processo de divisão desordenado. Nesta situação, os resultados são uma geração de clones das células descendentes com propensão ao crescimento e divisão anômalos, formando assim o tumor ou neoplasia. A carcinogênese refere-se ao desenvolvimento de tumores malignos (BRASIL, 2008).

A carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou induzida pela ação de agentes carcinogênicos, classificados como agentes químicos, físicos ou biológicos.

Em particular o câncer colorretal desenvolve-se através de vários estágios. O primeiro estágio é caracterizado pela hiperplasia como resultado de mutações nos genes responsáveis pela reparação do DNA e, as vezes, uma incontrolável hiperproliferação de células nas criptas do cólon. Subsequentemente a esta fase, mutações nos genes, que controlam o ciclo celular (proto-oncogenes e genes supressores de tumor), podem ocorrer e liderar uma expansão de clones neoplásicos expandindo-se das células da cripta. Rapidamente, a neoplasia intraepitelial espalha-se para múltiplos locais da mucosa colônica e dá origem aos pólipos adenomatosos que

permanecem pré-invasivos ou pré-malignos até este estágio. No entanto, as células neoplásicas podem se tornar invasivas ao cruzar a membrana basal do epitélio e percorrer caminhos para outros tecidos. A morte é, usualmente, um resultado do desenvolvimento de metástase, em particular nos linfonodos. Esta cadeia de eventos pode perdurar de cinco a 40 anos (ROYNETTE et al., 2004).

O desenvolvimento da neoplasia colorretal segue uma progressão clara de pólipos para adenoma benigno e depois tumor maligno (SPENCE; JOHNSTON, 2003). Está bem estabelecido na literatura científica que o pólipo adenomatoso precede ao câncer colorretal (WINAWER; COHEN, 1995).

Na Figura 1 é possível identificar que a degeneração de um tecido normal até o surgimento de um câncer ocorre conseqüente ao acúmulo de mutações dos genes expressando proteínas com ação sobre o ciclo celular (PINHO, 2008).

Figura 1 - Modelo proposto por Vogelstein e cols sobre a sequência de mutações na evolução do adenoma-carcinoma (WEIMBERG; HANAHAN, 1996 apud PINHO, 2008).

Figura 1 – Modelo proposto por Vogelstein e cols sobre a sequência de mutações na evolução do adenoma-carcinoma (WEIMBERG; HANAHAN, 1996¹ apud PINHO, 2008)

¹ Obra não consultada na íntegra:

Weimberg RA e Hanahan DS in: **Molecular Oncology**, Scientific American Inc. 1996:New York, pg 187

Quando surge um tumor maligno na mucosa, este se dissemina para as camadas mais profundas da parede intestinal e acaba penetrando na camada serosa. A invasão da camada serosa acarreta um risco significativo em semear a cavidade peritoneal, onde pode produzir nódulos peritoneais, metástases ovarianas ou ascite. Há disseminação preferencial através de canais circulares, como a maioria dos tumores colorretais tendendo a circundar a luz e ocasionando a obstrução intestinal (SPENCE; JOHNSTON, 2003).

Atualmente, a correlação entre os aspectos histológicos e a expressão de diferentes proteínas mostrou que cada processo é intermediado por um grande número de moléculas protéicas que desempenham funções específicas, conforme a Tabela 1:

Tabela 1 - Principais etapas da carcinogênese e as proteínas envolvidas.

Etapas	Proteínas
Proliferação celular	Ciclina A, B, D1, E p15 p27 K-ras P53
Angiogênese	Bcl-2, etc VEGF COX-2
Invasão	FGF, etc Filamina Vilina Laminina Fibronectina Colágeno, etc
Migração	Lectinas Integrinas Caderinas Cathepsina Metaloproteases, etc

Fonte: Extraída do estudo de PINHO MSL. *Biologia Molecular do Câncer Colorretal: Uma Revolução Silenciosa em Andamento*. **Rev bras Coloproct.** 28(3): 353-368, 2008.

Quanto a prevalência de localização, um estudo realizado por Cruz e colaboradores (2007) mostrou que houve uma incidência de 77,8% (381 casos) de tumores no cólon esquerdo, destacando-se o cólon sigmóide (160 casos, 32,6%) e a

junção retossigmóide (142 casos, 29,0%), seguidas do cólon descendente (48 casos, 9,8%), ângulo esplênico (19 casos, 3,9%) e cólon transversal distal (12 casos, 2,5%).

Ao realizarem um estudo sobre a disposição de pólipos, Patel e Hoffman (2001) identificaram que dos 2553 pólipos encontrados, 1310 (51%) estavam localizados no cólon esquerdo; 510 (20%) no cólon direito e 733 (29%) síncronos. Os adenomas estiveram presentes em 1659 (65%) dos quais 734 (44%) estavam dispostos no cólon esquerdo e 405 (24%) somente no cólon direito. Os carcinomas foram observados em 189 (7%) dos casos, na qual 71 (37,5%) encontravam-se somente no lado esquerdo.

O estudo realizado por Gomez et al (2004) ressalta que a distribuição anatômica do câncer colorretal tem implicações clínicas para a investigação de pacientes com suspeita de malignidade colorretal.

1.1.3. Sinais e sintomas

O câncer colorretal em estágio inicial não apresenta sintomas, por isso, enfatiza-se a necessidade de realizar o rastreamento e atentar-se aos sinais como: sangramento retal; sangue presente nas fezes ou vaso sanitário após a defecação; alteração do formato das fezes; cólicas na parte inferior do estômago; sensação de desconforto e ausência de peristaltismo; constipação; perda de peso anormal (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008).

Os sinais mais comuns evidenciados no estudo de Cruz e colaboradores (2007) foram a alteração do hábito intestinal (346 casos, 70,6%), a cólica abdominal (292 casos, 59,6%), o sangue nas fezes (287 casos, 58,6%) e a alteração da matéria fecal (272 casos, 55,5%), seguidos de sintomas menos comuns, como muco nas fezes (206 casos, 42,0%), dor no baixo ventre (87 casos, 17,7%), anemia (74 casos, 15,1%), queda do estado geral (71 casos, 14,5%), tumor abdominal palpável (48 casos, 9,8%), obstrução intestinal aguda (42 casos, 8,6%), fístulas colônicas (10 casos, 2,0%) e peritonite fecal por perfuração intestinal (8 casos, 1,65%).

No estudo descrito por Carneiro Neto et al., (2006) foram encontraram os seguintes sinais e sintomas prevalentes na população menores de 40 anos: 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. Identificou que o tempo médio entre o início da sintomatologia e o diagnóstico foi de $9,1 \pm 3,6$ meses.

Silva et al. (2007) encontrou que cerca de 40% dos pacientes portadores de câncer colorretal tiveram sintomas com menos de seis meses de evolução, apesar do estágio avançado da doença.

O câncer colorretal é frequentemente diagnosticado em sua fase avançada, inclusive em pessoas assintomáticas submetidas a rastreamento por colonoscopia (SILVA et al., 2007).

Conforme a localização do tumor colorretal poderá haver a manifestação de determinados sinais e sintomas, seguem abaixo alguns destes:

Cólon ascendente: dor abdominal, indigestão, perda de peso, anemia, melena, massa presente no quadrante inferior direito;

Cólon transverso: constipação, plenitude abdominal, cólica abdominal, sangue oculto nas fezes;

Cólon sigmóide: alteração no padrão intestinal, fezes finas com diâmetro de uma caneta, cólica, flatulência, sensação de evacuação incompleta; presença de sangue vivo nas fezes;

Reto: sangramento, dor retal, tenesmo, evacuação incompleta das fezes, cólica, dor pélvica, sintomas obstrutivos (GRIFFIN-SOBEL, 2001² apud WILKES; HARTSHORN, 2009).

Os sintomas típicos do câncer colorretal ocorrem em lesões maiores, geralmente a partir de alguns centímetros. Esses sintomas variam de acordo com a localização da lesão no intestino grosso. Os tumores localizados no cólon direito (proximal) causam poucas alterações no funcionamento intestinal, mas podem causar anemia, dor ou sensação de desconforto abdominal. Entretanto, quando a lesão for distal aumenta-se as possibilidades de alterações do hábito intestinal, cólicas, sangramento ou eliminação de muco. A alteração do hábito intestinal pode ser caracterizada como diarreia ou constipação (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Já os tumores localizados no reto tendem a causar sintomas relacionados com a evacuação: urgência, tenesmo, puxo e até incontinência. Os pacientes com câncer

² Obra não consultada na íntegra:

GRIFFIN-SOBEL, JP. Characteristics, pathophysiology, disease manifestations of colorectal cancer. In: Berg DT, ed. **Contemporary issues in colorectal cancer: a nursing perspective**. Sudbury MA: Jones and Bartlett; 2001. pp. 53-65

colorretal avançado podem apresentar sintomas sistêmicos, como adinamia, perda de peso e anemia (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

1.1.4. Diagnóstico e estadiamento

Um aspecto desfavorável ao câncer colorretal trata-se do seu desenvolvimento silencioso e o seu diagnóstico tardio, devido ao longo período em que as lesões e o tumor permanecem assintomáticos. Geralmente, quando a localização da neoplasia situa-se no cólon direito mais tardio será o surgimento dos primeiros sintomas (SANTOS JUNIOR, 2008).

De acordo com Silva e colaboradores (2007) o câncer colorretal é frequentemente diagnosticado em fase avançada, inclusive por pessoas assintomáticas submetidas ao rastreamento por colonoscopia.

Estudos avaliaram os métodos mais eficientes para o diagnóstico de lesão precursoras (pólipos), mais especificamente os adenomatosos. O diagnóstico clínico de pequenos pólipos é praticamente inexistente, pois são completamente assintomáticos. Raramente ocorrem cólicas ou sangramento, exceto quando as lesões apresentam-se maiores, mesmo assim dificilmente são prontamente diagnosticadas (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

A detecção precoce de pólipos adenomatosos colorretais e de cânceres localizados é possível pela pesquisa de sangue oculto nas fezes e através de métodos endoscópicos. Mesmo em países com recursos abundantes, como os EUA, têm-se encontrado dificuldades na realização de avaliação diagnóstica por exames endoscópicos em pacientes com presença de sangue oculto nas fezes, impossibilitando a implantação de rastreamento populacional. O objetivo dessa estratégia não é diagnosticar mais pólipos ou mais lesões planas, mas sim diminuir a incidência e a mortalidade por esse tipo de câncer na população-alvo. A história natural dessa neoplasia propicia condições ideais à sua detecção precoce (BRASIL, 2009).

O exame proctológico quando realizado de forma sistemática pode influenciar os índices de mortalidade por câncer colorretal, especialmente quando este localizado no segmento retal. Essa investigação deveria fazer parte da atividade do médico generalista. Neste cenário, o estudo de Santos Junior (2007) mostra que este não tem sido incorporado à prática médica, pois nos 330 pacientes com câncer colorretal que buscaram assistência na rede pública de saúde, deparou-se com os seguintes fatos:

78% foram orientados para tratamento de verminose ou hemorróidas, ausência de exames comprobatórios; 75% não foi solicitado para realizarem o exame proctológico; 69% tinham câncer retal e no cólon sigmóide distal; 82% dos tumores localizados no reto foram tocados, via anal. Esses pacientes buscaram os serviços de um hospital universitário ou clínica privada onde identificou-se que o retardo no tratamento foi de 8,5 meses, tempo suficiente para que a lesão neoplásica atingisse $\frac{1}{4}$ do intestino grosso.

Sabe-se que 80% dos tumores colorretais localizam-se no segmento retal, com possibilidade serem detectados pelo toque retal, porém exames complementares devem ser solicitados (SANTOS JUNIOR, 2007).

O enema opaco ou clister opaco foi, durante muitos anos, o exame padrão ouro para a investigação de doenças do intestino grosso. Atualmente tem seu uso restrito a um número menor e mais específico de casos, mas, realizado junto com a colonoscopia, ainda guarda valiosa importância em alguns casos (BRASIL, 2003).

Em 1970, a colonoscopia revolucionou a propedêutica do intestino grosso, tornando-se um exame com maior sensibilidade e especificidade para a detecção precoce das lesões inflamatórias, neoplásicas e outras, complementa ainda os achados radiológicos duvidosos, permite a realização de biópsias em lesões não alcançadas pela retossigmoidoscopia. Exige para sua realização rigor no preparo mecânico intestinal, isto é, esvaziamento prévio de todo o conteúdo intestinal e sedação moderada (BRASIL, 2003).

A colonoscopia é o método ideal para examinar de todo intestino grosso. Além da detecção de pólipos, possibilita a remoção, prevenindo sua evolução para a malignidade e tornando-se também um método terapêutico (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

A desvantagem principal da colonoscopia é não ser viável para a população em geral devido ao alto custo e pela necessidade de equipamentos e recursos humanos especializados. Sendo assim, deve ser indicada principalmente para pacientes que apresentam fatores de risco individuais ou familiares (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Está cientificamente comprovado quanto a eficácia e segurança do exame coloscopia periódica, auxiliada pelo exame proctológico e pesquisa de sangue oculto nas fezes, para todas as pessoas acima de 50 anos de idade, para todas as menores de 50 anos com história familiar de câncer colorretal ou na presença de sintomas e sinais

intestinais suspeitos e para pessoas portadoras de doença intestinal inflamatória ou outros fatores de risco identificados (SANTOS JUNIOR., 2007).

A biópsia é a retirada de um pequeno fragmento do tecido que se deseja determinar a natureza, com posterior análise minuciosa por patologista. A ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames cuja utilidade se volta mais para estudo do estágio da doença, ou seja, do seu grau de evolução (BRASIL, 2003).

Com respeito ao estadiamento da doença, utiliza-se um sistema para classificar o câncer de acordo com as regras estabelecidas e aceitas universalmente. O objetivo do estadiamento é tornar possível a previsão da evolução e prognóstico de cada tumor em cada paciente, o que tem influência decisiva na adequação do tratamento para cada caso em particular (BRASIL, 2003).

Para o câncer colorretal, o estadiamento é determinado pela avaliação da extensão de sua penetração na espessura da parede intestinal, pela presença ou ausência de tumor nos linfonodos (metástases linfáticas) que habitualmente fazem parte da estrutura anatômica do órgão, ou pela propagação do tumor para outros órgãos (metástases), das quais os mais frequentes são fígado, pulmão e ossos (BRASIL, 2003).

Seguem na Tabela 2 as definições utilizadas pelo Sistema TNM para determinar o estadiamento do câncer colorretal:

Tabela 2 – Sistema TNM para o estadiamento do câncer colorretal.

TNM		
Tumor Primário (T)	Linfonodos Regionais (N)	Metástases a Distância (M)
(TX) Tumor primário inacessível	(NX) Linfonodos regionais inacessíveis	(MX) Presença de metástases a distância não pode ser observada
(TO) Sem evidência do tumor primário	(NO) Sem evidência de linfonodos regionais	(M0) Sem metástases a distância
(Tis) Carcinoma <i>in situ</i> intraepitelial ou invasão da lâmina própria		
(T1) Tumor invadindo submucosa	(N1) Metástases em um até três linfonodos pericólicos ou perirretais	(M1) Metástases a distância
(T2) Tumor invadindo a muscular própria	(N2) Metástases em quatro ou mais linfonodos pericólicos ou perirretais	
(T3) Tumor invadindo através da muscular própria até subserosa ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais	(N3) Metástases em Qualquer linfonodo ao longo da cadeia vascular principal e/ou metástase no linfonodo apical desta cadeia	
(T4) Tumor invadindo diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfurando vísceras peritoneais		

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Falando sobre câncer do intestino:** orientações úteis aos usuários fatores de riscos e proteção. 1ª ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2003.

Legenda:

T - traduz a extensão do tumor primário, seu grau de penetração na parede intestinal;

N - refere-se quanto a presença ou ausência e extensão das metástases linfonodais;

M - traduz a presença ou ausência de metástases a outros órgãos.

1.1.5. Tratamento

O câncer, quando diagnosticado precocemente, pode ser controlado ou curado. Seu tratamento consiste, basicamente, na cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

A cirurgia foi o tratamento pioneiro que alterou o curso da área de oncologia, considerado até hoje um dos principais métodos terapêuticos. Estima-se que 60% dos pacientes oncológicos necessitem de cirurgia para o seu tratamento. Esta pode ser realizada para fins diagnóstico, preventiva, curativa ou paliativa (BRASIL, 2008).

A cirurgia com finalidade curativa é indicada nos casos iniciais da maioria dos tumores sólidos. A ressecção curativa é possível quando todo câncer visível pode ser removido com suas margens cirúrgicas livres de lesão. Enquanto que a cirurgia paliativa tem o objetivo de reduzir a população de células neoplásicas ou controlar os sintomas que expõe o paciente ao risco de morte ou compromete a sua qualidade de vida. Pode-se citar como exemplos de tratamento paliativo a descompressão de estruturas vitais, o controle de hemorragias e perfurações, o controle da dor, o desvio aéreo, digestivo e urinário e, a retirada de uma lesão de difícil convivência devido ao seu aspecto e odor (BRASIL, 2008).

Atualmente houve uma grande evolução quanto a técnica cirúrgica aplicada no tratamento do câncer colorretal. Estudos têm demonstrado um benefício significativo em relação a aspectos como mortalidade operatória, preservação esfíncteriana, recorrência local e sobrevida (PINHO; FERREIRA; KLEINUBING, 2006).

A cirurgia de ressecção do intestino está indicada para a maioria das lesões colorretais, desde as com estadiamento 0 até IIIC, e algumas vezes recomendada para o estágio IV (presença de metástase), entretanto, neste caso considera-se uma cirurgia de cunho paliativa (SMELTZER; BARE, 2005).

Com o advento das cirurgias por meio da videolaparoscopia, esta oferece uma perspectiva inovadora em relação ao estadiamento laparoscópico e ultrassonográfico de lesões avançadas, procedimentos paliativos aos pacientes com câncer colorretal. Também permite a completa inspeção da cavidade, facilita a realização de ressecções

limitadas ou derivações intestinais e a inserção de cateteres arteriais para infusão regional de drogas antineoplásicas (CAMPOS, 2004).

Ademais, associa-se as técnicas laparoscópicas com a menor morbidade e rápida recuperação, provendo palição efetiva em pacientes com a expectativa de vida limitada e grandes riscos de complicações relacionadas as condições nutricionais e reservas funcionais comprometidas pela neoplasia (CAMPOS, 2004).

Geralmente, é possível interligar novamente as porções sadias do cólon ou do reto. Quando o procedimento é realizado em tumores da porção baixa do reto muitas vezes é necessária a realização de uma colostomia temporária ou permanente. Colostomia é um procedimento cirúrgico de exteriorização do cólon na parede abdominal (estoma) fornecendo assim um novo trajeto para a saída do material fecal (isto é, um ânus artificial). Após a realização de uma colostomia, o paciente utiliza uma bolsa especial para a coleta do material fecal (BRASIL, 2003).

Já a quimioterapia antineoplásica consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou combinadas, com objetivo de atingir as neoplasias, entretanto, atua de forma não-específica ocasionando lesões tanto nas células benignas e malignas. Sua aplicação baseia-se na cinética do ciclo celular, na qual inclui o ciclo de vida celular, o tempo do ciclo celular, a fração de crescimento e o tamanho da massa tumoral. De acordo com a finalidade da quimioterapia antineoplásica, esta pode ser classificada em: curativa (almeja a erradicação da neoplasia); paliativa (melhorar a qualidade de vida atenuando os sintomas decorrentes da proliferação neoplásica e aumentar sua sobrevida); potencializadora (administrada simultaneamente com a radioterapia, buscando melhorar a relação dose terapêutica/dose tóxica do tratamento); adjuvante (realizada posteriormente ao tratamento principal, que pode ser cirúrgico ou radioterápico) e; neo-adjuvante (administrada previamente ao tratamento principal) (BRASIL, 2008).

Após o estadiamento anatomopatológico da peça cirúrgica, deve-se iniciar a quimioterapia adjuvante de forma padrão para os tumores estágio III (com linfonodos metastáticos). No entanto, para tumores classificados com estágio II, porém com alto risco de recidiva (dosagem do antígeno carcinoembrionário no pré-operatório maior que 5ng/ml, lesões T4, presença de embolização tumoral vascular linfática ou venosa, infiltração tumoral perineural, tumores indiferenciados), a indicação de quimioterapia adjuvante ainda está em fase de investigação (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Os significantes avanços realizados na pesquisa clínica oncológica sobre a prevenção, o tratamento, a sobrevivência e qualidade de vida puderam ser evidenciados através do relatório anual elaborado pela American Society of Clinical Oncology (ASCO). Em 2009, debateram-se grandes estudos clínicos sobre o tratamento do câncer colorretal e mama, sendo os principais temas da oncologia clínica:

As drogas antineoplásicas usualmente administradas no tratamento quimioterápico para o cancer colorretal são 5-fluorouracil (administrado antes ou depois da cirurgia para o tratamento metastático, comumente associado a radioterapia); oxaliplatina (administrada após a cirurgia ou em tratamento para doença metastática); irinotecano (frequentemente administrado quando presença de doença metastática) (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008).

Os principais efeitos colaterais da terapia antineoplásica para o câncer colorretal podem incluir a fadiga, náusea e vômito, diarreia, anorexia, alopecia, edema em membros, erupções e feridas na garganta e boca. Devido a quimioterapia danificar a produção de células sanguíneas pela medula óssea, alguns pacientes podem apresentar baixa contagem de células sanguíneas, fator este que aumenta a predisposição a infecção, sangramento ou hemorragias e hematomas por pequenas injúrias (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008).

Na radioterapia utilizam-se os radioisótopos em doses elevadas visando seu efeito deletério da radioatividade sobre determinados tecidos. O objetivo principal da radioterapia é alcançar um índice terapêutico favorável, conduzindo as células malignas a perderem sua clonogenicidade e, simultaneamente, preservando os tecidos normais. A radioterapia pode ser realizada com as fontes emissora de radiação a curta distância do paciente, aproximadamente 1 metro, conceituada essa técnica como teleterapia. Enquanto que, a braquiterapia é quando as fontes emissoras de radiação são inseridas dentro de reservatório metálico e aplicados a poucos centímetros dos tumores (BRASIL, 2008).

Sendo assim, a radiação pode ser feita através de uma máquina externa (radiação externa) ou de um implante (um pequeno dispositivo composto por material radioativo) colocado diretamente no interior ou próximo ao tumor (radiação interna) (BRASIL, 2003).

A dose de radioterapia deve ser calculada entre 4.500 cGy e 5.040 cGy, com duração de 4 a 5 semanas associada a quimioterapia sistêmica (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Os efeitos colaterais da radioterapia para o câncer colorretal incluem irritação cutânea leve, náuseas, diarreia, irritação retal, urgência em defecar, irritação urinária, fadiga ou problemas sexuais. Esses efeitos colaterais frequentemente desaparecem após o tratamento completo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008).

Destaca-se ainda que os tratamentos aos quais os pacientes com câncer colorretal são submetidos, acarretam consequências como colostomia, alteração da imagem corporal e auto-estima, dificuldades da manutenção de atividades sociais, laborativas e de lazer, comprometendo a reabilitação e a qualidade de vida do paciente e seus familiares (SONOBE; BARICHELLO; ZAGO, 2002).

1.1.6. Promoção e Prevenção

Mediante essa contextualização, torna-se pertinente as ações de prevenção primária. A prevenção primária situa-se no período anterior a doença, incluindo medidas inespecíficas de proteção de indivíduos contra riscos e danos. Refere-se a toda e qualquer ação voltada para redução da exposição da população a fatores de riscos da doença, tendo como objetivo reduzir sua ocorrência, por meio da promoção da saúde e proteção específica (CESTARI; ZAGO, 2005).

As doenças crônicas não-transmissíveis, como o câncer, as doenças cardiovasculares e a diabetes, requerem o gerenciamento contínuo por um período de vários anos e décadas. As estratégias para minimizar seu surgimento e complicações decorrentes incluem detecção precoce, aumento da prática de atividade física, redução do tabagismo e restrição do consumo excessivo de alimentos não saudáveis. A prevenção deve ser um componente precípua em toda interação com o paciente (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2003).

A Organização Mundial de Saúde (2003) recomenda as seguintes ações preventivas: garantir que a prevenção das condições crônicas seja um assunto tratado nas consultas da atenção primária; proporcionar aos trabalhadores da área de saúde informações e habilidades básicas para auxiliar os pacientes a minimizar os riscos associados às condições crônicas; apoiar regulamentação e legislação que limite o

marketing de produtos de risco para a saúde pública (por exemplo, tabaco e álcool); desenvolver atividades de prevenção baseadas na população; monitorar os fatores de risco e identificar pessoas em risco de desenvolver condições crônicas; auxiliar os provedores por meio de educação e ferramentas que coloquem “a prevenção em primeiro lugar”; garantir que todo encontro com o paciente trate de prevenção; alinhar os incentivos dos fornecedores para que os esforços de prevenção sejam compensados.

As recomendações dietéticas para as populações ou indivíduos incluem: atingir o balanço energético e peso ideal; limitar o consumo de energia proveniente de gorduras totais e o substituir o consumo de gorduras saturadas por gorduras insaturadas e eliminação dos ácidos graxos trans; aumentar o consumo de frutas, vegetais, legumes, grãos integrais e castanhas; limitar a ingestão de açúcares livres; limitar o consumo de sal de todas as fontes e assegurar que o sal consumido seja iodado (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2004).

A prevalência do sobrepeso e obesidade está aumentando em países em desenvolvimento e, até mesmo nas baixas classes sociais em países ricos. Uma abordagem integrada sob as causas de uma dieta não saudável e o aumento da atividade física podem contribuir na redução das doenças crônicas não transmissíveis (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2004).

Em relação ao consumo de fruta, legumes e verduras pela população brasileira, considerando um consumo calórico médio de 1800 calorias, a participação relativa deste grupo é de 3,37%, o que em termos absolutos corresponde a 60 calorias e 132 gramas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006).

Os dados acima sinalizam a necessidade de triplicar o consumo de frutas, legumes e verduras no Brasil, de 132 gramas para 400 gramas por dia. Portanto, assumindo a recomendação da OMS (2006) para prevenir doenças crônicas não transmissíveis, é necessário que, em uma dieta de 2000 calorias, 9% das calorias totais (183 calorias) sejam provenientes de fruta, legumes e verduras (5 porções – 2 de fruta e 3 de verduras e legumes).

A atividade física é um fator determinante para o gasto energético, além de fundamental para o controle do balanço energético e peso. Sabe-se que a atividade física reduz a pressão sanguínea, melhora o nível do colesterol HDL, melhora o controle glicêmico sanguíneo em pessoas com sobrepeso, mesmo sem a perda de peso significativa, reduz o risco de câncer colorretal e mama entre as mulheres. Assim, recomenda-se que indivíduos envolvam-se em adequar os níveis de atividade física

através de suas vidas. Diferentes modalidades e quantidades de atividade física são necessárias para diferentes resultados de saúde: pelo menos 30 minutos de regular, a atividade física de intensidade moderada sobre quase todos os dias reduz o risco de doença cardiovascular e diabetes, câncer de cólon e de mama (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2004).

Segundo Chan e Giovannucci (2010) a atividade física pode aumentar a motilidade colônica, embora essa motilidade esteja relacionada ao risco de câncer colorretal. Para a prevenção do câncer, a atividade física pode ser parcialmente mediada na redução da gordura abdominal. No entanto, as evidências apóiam a manutenção de um alto nível de atividade física, mesmo na ausência perda de peso, para a diminuição do risco para o câncer colorretal. Em suma, uma atividade física rotineira associada a manutenção do peso corporal estão associados, significativamente, ao baixo risco para o câncer colorretal.

Ações de prevenção primária do câncer no Brasil vêm gradativamente ampliando a sua importância dentro das ações de saúde pública no país. O Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), desenvolve programas educativos voltados para estimular mudanças de comportamento da população, através de três canais comunitários básicos: ambientes de trabalho, escolas e unidades de saúde (RIBEIRO; CARDOSO, 2002).

O risco ao câncer pode ser reduzido na eliminação dos agentes cancerígenos, ou pelo menos minimizar a exposição a eles, mas sem a identificação completa dos fatores de risco correspondentes, a prevenção primária se tornará difícil implementar essas ações. Estima-se que mais de dois terços dos cânceres poderiam ser prevenidos através de apropriadas modificações no estilo de vida (SURH, 2003).

O papel da enfermagem na prevenção primária do câncer de colorretal se caracteriza por ações que estimulam a adoção de hábitos alimentares saudáveis, orientação sobre os alimentos juntamente com outros profissionais da equipe, de maneira que respeite a cultura alimentar do indivíduo. Vale ressaltar, que o enfermeiro, assim como todo profissional de saúde, torna-se um modelo de comportamento para aqueles que atendem, por este motivo, é necessário que procure dar o exemplo, procurando adotar os mesmos hábitos que preconiza (BRASIL, 2002).

Para tal adoção de novos hábitos faz-se necessário investigações epidemiológicas que confirmem que inúmeros aspectos dietéticos possam estar associados à ocorrência ou prevenção de doenças crônicas não-transmissíveis DCNT).

Vários estudos mencionaram o papel protetor do consumo de fibra e vegetal (frutas e hortaliças) na etiologia de doenças crônicas. Tal situação reforça a necessidade de se desenvolver estratégias de intervenção, pois os fatores de risco e de proteção relacionados às doenças crônicas não-transmissíveis incluem aspectos ambientais (RIBEIRO; CARDOSO, 2002).

Já a prevenção secundária é o rastreamento (screening) do câncer. Entende-se por rastreamento uma avaliação de indivíduos assintomáticos, para classificá-los como candidatos a exames mais refinados de avaliação, com o objetivo de descobrir um câncer oculto ou uma afecção pré-maligna que pode ser curada com tratamento. O rastreamento é a única estratégia capaz de reduzir a mortalidade em dois grupos de câncer: aqueles encontrados com frequência, para os quais o tratamento, se metastizado, não é curativo e aqueles cujas causas não são conhecidas e, portanto, a possibilidade de prevenção primária não existe (CESTARI; ZAGO, 2005).

No câncer colorretal, o objetivo do rastreamento não é diagnosticar mais pólipos ou mais lesões planas, porém diminuir a mortalidade por esse tipo de câncer na população alvo do rastreamento em relação a uma população-controle não-rastreada (HABR-GAMA, 2005).

Como resultados de avaliações epidemiológicas e de genética molecular, o rastreamento para o câncer de intestino é realizado de acordo com a estimativa de risco para a neoplasia de cada população:

Baixo risco: indivíduos com idade superior a 50 anos e sem outros fatores de risco;

Risco moderado: pacientes com história familiar de câncer no intestino em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipos maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de câncer do intestino tratado com intenção curativa;

Alto risco: indivíduos com história familiar de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) ou Câncer de Cólon Retal Hereditário Sem Polipose (HNPCC), ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma de pancolite ou colite esquerda (BRASIL, 2003).

O protocolo de rastreamento para câncer de intestino mais utilizado para a população de risco baixo e moderado é a realização anual da pesquisa de sangue oculto nas fezes, seguida pela colonoscopia ou retossigmoidoscopia nos indivíduos com resultado positivo. As evidências científicas até o momento apontam idade a

partir de 50 anos para o início do rastreamento para câncer do intestino com pesquisa de sangue oculto nas fezes (HABR-GAMA, 2005).

Reforça-se a necessidade de diagnóstico precoce, campanhas educativas de prevenção e uma melhor formação dos médicos, que devem ficar atentos à possibilidade de câncer de cólon retal, mesmo em pacientes jovens, ao detectarem sinais e sintomas sugestivos desta patologia (CARNEIRO NETO et al., 2006).

Pela composição do sistema de saúde, pode-se deduzir o quão difícil é calcular os custos reais da assistência médica no Brasil. No caso do câncer, torna-se mais evidente por ser uma doença de natureza crônica exigindo recursos financeiros e tecnológicos voltados para o diagnóstico, tratamento, ambulatórios de acompanhamento, internações e uma equipe multiprofissional especializada (BRASIL, 2002).

Apesar da importância da prevenção e do diagnóstico precoce do câncer colorretal ser bem reconhecidas, existem dificuldades inerentes à realidade brasileira relacionadas às condições socioeconômicas desfavoráveis, desconhecimento da população sobre este tipo de câncer, retardo ou mesmo falha de acesso ao sistema de saúde e insuficiente disponibilidade diagnóstica. Esta realidade é responsável pelo atraso do diagnóstico e o tratamento de lesões, em geral em estádios mais avançados, que são mais complexos e demandam internações prolongadas e menor sobrevida dos pacientes (HABR-GAMA, 2005).

A sobrevida para esse tipo de neoplasia é considerada satisfatória, quando a doença for diagnosticada em estágio inicial. A sobrevida média global em cinco anos se encontra em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento. Esse relativo bom prognóstico faz com que o câncer colorretal seja o segundo tipo de câncer mais prevalente em todo o mundo, com aproximadamente 2,4 milhões de pessoas vivas diagnosticadas com essa neoplasia, ficando atrás somente do câncer de mama em mulheres (BRASIL, 2009).

Nas últimas décadas, o acúmulo de dados numéricos das investigações sobre o tratamento e a sobrevida de pacientes com câncer colorretal evidenciaram um significativo aumento da sobrevida, em cinco anos, fato não ocorrido quando comparada as décadas de 40 a 70 (SANTOS JUNIOR., 2007).

No Brasil, devido as suas dimensões continentais, diversidade social, econômica e cultural, a abordagem para tal complexidade epidemiológica dever fundamentar-se na promoção da saúde e na constituição de ambientes e contextos

promotores de práticas saudáveis que possibilitam e assegurem a todo e qualquer cidadão a possibilidade e as informações necessárias para adoção de modos de vida saudável (BRASIL, 2006).

1.1.7. Fatores de risco

Fatores de risco são conceituados como qualquer ação que aumente o risco de um indivíduo desenvolver uma determinada doença ou sofrer um determinado agravo (BRASIL, 2008).

São considerados os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon retal: idade superior a 50 anos; parentes de primeiro grau com câncer de intestino; síndromes genéticas (polipose adenomatosa familiar e câncer colorretal hereditário sem polipose); doença inflamatória crônica do intestino (colite ulcerativa, doença de Crohn); consumo excessivo de bebidas alcoólicas e gordura animal; tabagismo e obesidade (BRASIL, 2003).

Quadro 1 – Fatores de risco para o câncer colorretal.

Idade $\geq$ a 50 anos
Dieta rica em gordura e pobre em fibras
Ingestão calórica excessiva
História de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos
História familiar de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos
Doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa, colite de Crohn)
Síndromes hereditárias com ou sem polipose
- câncer colorretal hereditário sem polipose (síndrome de Lynch)
- Polipose adenomatosa familiar
- Síndrome de Gardner
- Síndrome de Turcot
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Polipose familiar juvenil

Fonte: Adaptado do Manual de Oncologia Clínica da UICC – Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006.

Em concordância com o quadro, Zeller, Lynm e Glass (2006) advertem quanto aos fatores de risco, como: idade (indivíduos maiores de 50 anos); história familiar

(sujeito a apresentar a doença quando esta se manifesta nos pais, irmão ou irmã); histórico de saúde (aumentam-se os riscos para câncer de colorretal quando se apresenta outros tipos de câncer, histórico de pólipos, ou doenças inflamatórias no intestino); estilo de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo, obesidade e alto consumo de gorduras e baixo consumo de fibras na dieta).

O câncer colorretal tem a particularidade de exibir lesão precursora conhecida como pólio adenomatoso. O pólio é um crescimento anormal dentro do intestino que se projeta em sua luz. Os pólipos que continuam acumulando novas células e crescendo são denominados pólipos neoplásicos (BRASIL, 2003). O tempo estimado para o aparecimento do adenoma, seu crescimento e transformação em tumor é superior a 10 anos, período este suficientemente longo para permitir sua identificação, ressecção e, portanto, a prevenção do câncer (HABR-GAMA, 2005).

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante, com elevada penetrância, caracterizada pela presença de múltiplos pólipos adenomatosos distribuídos por todo cólon e reto. A idade do aparecimento dos pólipos situa-se ao redor dos 25 anos, encontrando-se uma diversidade de apresentações morfológicas e histológicas. Visualmente, todos os pacientes com PAF desenvolvem carcinoma colorretal com idade aproximada de 40 anos (TARTA et al., 2000).

O Câncer de Cólon Retal Hereditário Sem Polipose (HNPCC) é uma síndrome genética caracterizada por uma susceptibilidade aumentada para certos tipos específicos de câncer, especialmente o câncer de cólon retal. Tem uma considerável importância epidemiológica. É estimada que esta condição ocorra sobre 5% a 10% dos pacientes com câncer de cólon retal. Se todos os familiares com esta mutação estão incluídos, o número de sujeitos serão consideravelmente mais alto (SILVA et al., 2005).

Pelo fato do HNPCC ser uma doença autossômica dominante de alta penetrância (de 80% a 90%), tem como característica a ocorrência de tumores extracolônicos (em endométrio, ovário, estômago, intestino e outros) em famílias afetadas. A morbidade e mortalidade por esta doença podem ser significativamente reduzidas se os tumores benignos e malignos forem retirados a tempo (COURA; ASHTON-PROLLA; PROLLA, 2005).

A história familiar de câncer colorretal e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino (como as poliposes adenomatosas) configuram-se como o mais importante fator de risco para o desenvolvimento desse

tipo de neoplasia. Além disso, uma dieta baseada em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais; assim como, consumo excessivo de álcool e tabagismo são fatores de risco para o aparecimento da doença. A idade também é considerada um fator de risco, uma vez que a incidência e a mortalidade elevam-se com o aumento da idade. A prática de atividade física regular está associada a um baixo risco de desenvolvimento do câncer colorretal (BRASIL, 2009).

1.1.8. Câncer colorretal e alimentação

O termo “alimento fisiologicamente funcional” foi proposto no Japão no início da década de 80, definido como “qualquer alimento ou ingrediente que tem um impacto positivo na saúde, na performance física ou no estado mental de um indivíduo, além de seu valor nutritivo” (BARROS FILHO, 2004).

Conceitualmente, os alimentos funcionais apresentam componentes ou substâncias funcionais que ajustam ou modulam o sistema fisiológico do organismo humano protegendo-o contra doenças e promovendo a saúde (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Um alimento pode tornar-se funcional através do seguinte método: eliminando um componente prejudicial à saúde; aumentando a concentração e/ou biodisponibilidade de componentes benéficos; adicionando componentes que não estão presente inicialmente; substituindo um componente negativo por outro positivo; preservando a biodisponibilidade ou garantindo a estabilidade de um componente conhecido por produzir efeito funcional durante o processamento (BARROS FILHO, 2004).

Os compostos ativos dos alimentos funcionais são classificados como: oligossacarídeos e polissacarídeos, flavonóides, carotenóides, organossulfurados, fitoesteróides e ácidos graxos.

Oligossacarídeos e polissacarídeos – são comumente denominados “fibras alimentares” com efeitos na redução do colesterol sanguíneo e diminuindo o risco de desenvolvimento de câncer (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008). Exercem efeito favorável na sensibilização da insulina e na glicose e melhoram a constipação. As fibras podem ser encontradas em frutas, cereais, verduras e sucos (BARROS FILHO, 2004).

Flavonóides – são polifenóis com propriedades bioquímicas e farmacológicas, incluindo efeitos anticarcinogênico, antiinflamatórios e antialérgicos (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008). São encontrados em bebidas como vinho e cerveja, chocolate, bebidas derivadas do leite e produtos derivados da soja (BARROS FILHO, 2004).

Carotenóides – têm efeitos terapêuticos decorrentes da atividade antioxidante e anticarcinogênica, destacando-se o licopeno (responsável pela cor vermelha do tomate e melancia), o β -caroteno (cor alaranjada da cenoura e do dendê) e luteína (cor esverdeada dos vegetais) (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Organossulfurados – são substâncias com alta concentração de componentes sulfurados, como sulfetos alílicos, alinase e tiosulfinato presente em vegetais da família Allium (alho, cebola, entre outros), apresentando efeitos anticarcinogênico, antibióticos e antiinflamatórios (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Fitoesteróis – são substâncias de fraca atividade hormonal, como fitosterinas, saponinas e fotoestrógeno, apresentando atividade antioxidante e anticarcinogênica, com destaque para os lignanos e isoflavonas (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008). Apresenta papel protetor contra vários tipos de câncer, inclusive o câncer colorretal, por ser antioxidante ou por reduzir a proliferação de células cancerígenas (GARÓFOLO et al., 2004).

Ácidos graxos – são os ácidos graxos poliinsaturados das séries n-3 e n-6, presentes em peixes de águas frias (salmão, sardinhas) e alguns vegetais, sendo a prevenção de doenças cardiovasculares e câncer os principais efeitos (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008). São importantes para a coagulação sanguínea e para a diminuição do LDL-colesterol e dos triglicérides. Podem ser encontrados nas margarinas, óleos, peixes e produtos para bebês (BARROS FILHO, 2004).

Curiosamente, os cogumelos apresentam em sua composição quantidades reduzidas de gorduras totais, possuem alta porcentagem de ácidos graxos poliinsaturados e baixos teores de ácidos graxos saturados e colesterol. Comparando-se com os peixes e as aves, os cogumelos apresentam quantidades bem menores de colesterol e gordura saturada (FORTES; NOVAES, 2006).

Os cogumelos são capazes de modular a carcinogênese em todos os estágios da doença através de distintos mecanismos, entretanto, ainda não totalmente esclarecidos na literatura científica. Pesquisadores sugerem que essas ações podem ser atribuídas a componentes específicos como glucanas (atividades antitumoral, antiviral e

antitrombocítica), o ergosterol (anticarcinogênico e inibidor da angiogênese), as lecitinas (propriedade antitumoral, antimutagênica e hemaglutinizante) e alguns aminoácidos imunomoduladores como a arginina (anticarcinogênica) e a glutamina (antioxidantes) (FORTES; NOVAES, 2006).

Também se devem considerar aspectos como o método de preparo e a conservação dos alimentos, visto que ambos, quando adotados, podem colaborar de forma direta ou indireta no desenvolvimento de certos tipos de neoplasia (GARÓFOLO et al., 2004).

Pode-se citar como exemplo, o óleo de peixe, quando exposto ao ar, à luz ou ao calor sofre uma rápida degradação devido a peroxidação lipídica e a outras alterações químicas. Como alimento conservado, para ser consumido vários dias após o processo, pode apresentar redução nas concentrações de ácidos graxos poliinsaturados-PUFAs da família ômega 3, que é um fator protetor contra o câncer (GARÓFOLO et al., 2004).

Outro aspecto importante a ser considerado é o processo de armazenamento, pois este deve ser adequado para prevenir o desenvolvimento de certos tipos de fungos que produzem a aflatoxina, uma substância altamente carcinogênica, sendo apontada como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de tumores hepáticos (GARÓFOLO et al., 2004).

Com respeito à atuação da enfermagem, esta deve fundamentar as suas ações em fortes evidências científicas relacionadas à dieta alimentar, principalmente esclarecendo crenças e mitos da população em geral, para que esta possa adotar práticas com base em informações corretas, principalmente para prevenção de DCNT, dentre elas, o câncer colorretal (OLIVEIRA et al., 2010).

As orientações de enfermagem sobre a prevenção do câncer colorretal por meio de uma dieta alimentar adequada são, na maioria das vezes, superficiais ou baseadas em conhecimentos empíricos, o que prejudica a compreensão do paciente e, pode interferir na adoção de hábitos alimentares e estilo de vida mais saudáveis (OLIVEIRA et al., 2010).

Os enfermeiros devem buscar maiores subsídios para respaldar suas intervenções através dos estudos sobre os hábitos dietéticos e seus fatores que influenciam a adoção de recomendações mais saudáveis. Nesta perspectiva, o ensino integra uma das atividades do enfermeiro na prática clínica, que merece valorização,

pois possibilita a implementação das intervenções no atendimento as necessidades desta clientela (OLIVEIRA et al., 2010).

A finalização do presente estudo reflete a expectativa em contribuir e sumarizar as evidências encontradas a respeito dos fatores de risco para o câncer de colorretal para que essas informações relevantes possam nortear a prática e as pesquisas científicas.

2. Referencial Teórico e Metodológico

“Onde quer que você vá, vá com todo o coração”.

(Confúcio)

2.1.A prática baseada em evidências

Durante vários anos, diversas escolas de enfermagem têm incorporado o termo “enfermagem baseada em evidências” (EBN) ou “prática baseada em evidências” entre sua missão e demonstrações filosóficas (INGERSOLL, 2000).

Nos últimos anos, observamos que, nos eventos científicos e nas publicações internacionais na área de enfermagem, o conceito de “prática baseada em evidências (PBE)” tem recebido atenção de pesquisadores, educadores e enfermeiros assistenciais (CALIRI; MARZIALE, 2000).

A enfermagem baseada em evidências é definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso de informações derivadas de teorias, pesquisas para tomada de decisão sobre o cuidado prestado a indivíduos ou grupo de pacientes, levando em consideração as necessidades individuais e preferências (INGERSOLL, 2000; GALVÃO, 2002).

A utilização deste referencial teórico-metodológico tem como condição imediata de aplicabilidade, os movimentos de acreditação da prática instituída, cada vez mais alicerçados no pensamento crítico e na competência clínica dos enfermeiros, enquanto requisitos para coordenação de processos de cuidar, sustentados pelas melhores evidências científicas (DOMENICO; IDE, 2003).

A prática baseada em evidências não conta com a intuição, observações não sistematizadas ou princípios patológicos. Ela enfatiza o uso de pesquisas para guiar a tomada de decisão clínica. Essa abordagem requer o aprendizado de novas habilidades para o uso de diferentes processos para a tomada de decisão. Essas habilidades incluem a aplicação formal das regras da evidência ao avaliar a literatura. Assim, a prática baseada em evidências combina a pesquisa com a experiência clínica e as preferências do paciente para realizar uma decisão sobre um problema específico (SIMON, 1999 ³apud GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002).

Entende-se que a prática baseada em evidências é uma abordagem que incentiva o enfermeiro a buscar conhecimento científico por meio do desenvolvimento de pesquisas ou aplicação na sua prática profissional dos resultados encontrados na literatura (GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002).

³ Obra não consultada na íntegra:

Simon JM. Evidence-based practice in nursing. **Nurs Diag**. 10(1):3,1999

A prática baseada em evidência na enfermagem é um processo na qual as enfermeiras tomam decisões clínicas baseando-se da melhor evidência científica disponível, experiência clínica e a preferência do paciente, no contexto de recursos disponíveis. A enfermagem baseada em evidências é delineada para ser um trabalho sistemático no combate aos vieses que possam surgir com a desinformação durante o processo de tomada de decisão (THOMPSON, 2003).

A prática baseada em evidências é constituída por cinco etapas. Primeiramente, a necessidade de cuidado observada no paciente, num grupo de pacientes ou mesmo na organização do serviço, deve ser convertida numa pergunta; a segunda etapa consiste na busca bibliográfica da melhor evidência relacionada à pergunta. A seguir, as evidências encontradas são avaliadas em termos de validade e confiabilidade metodológica, além da sua aplicabilidade clínica. A quarta etapa operacional da prática baseada em evidências compreende a aplicação, na prática clínica, dos achados escolhidos mediante a análise crítica da literatura investigada. E, finalmente, a quinta etapa consiste na avaliação dos resultados (DOMENICO; IDE, 2003).

A busca pela evidência para auxiliar a sanar uma questão clínica é a parte integral do processo da prática baseada em evidências. O treinamento em gestão de informações pode ajudar os enfermeiros clínicos a identificar as fontes baseadas em evidência, construir estratégias de busca e extrair a qualidade da informação, tais como, pesquisa em artigos, revisões sistemáticas e diretrizes (BARTON; BLOEDEL, 2006).

Quanto a implementação da prática baseada em evidência na enfermagem consiste no desenvolvimento e na aplicação de resultados de pesquisas na prática profissional. A abordagem metodológica utilizada para o desenvolvimento da pesquisa dependerá da natureza da questão a ser investigada, para atingir tal objetivo o enfermeiro deverá avaliar a qualidade das evidências oriundas de resultados de pesquisa necessita compreender a abordagem metodológica em que a pesquisa está inserida, ou seja, conhecer a finalidade, forças e limitações das abordagens quantitativa e qualitativa (GALVÃO, 2002).

As principais barreiras individuais citadas pelas enfermeiras norte-americanas para efetuar a prática baseada em evidências foram: desvalorização da pesquisa prática; incompreensão da organização ou estrutura das bases de dados; dificuldade de acesso aos materiais pesquisados; falta de habilidades com o computador; dificuldade em compreender os artigos pesquisados; falta de acesso a um computador e biblioteca;

falta de habilidades em pesquisa; desconhecimento sobre pesquisa; dificuldades em realizar uma leitura crítica e sintetizá-la. Observaram que 66% nunca realizaram uma busca no portal CINAHL e 58% nunca consultaram o portal PUBMED. Esse fato aponta a preocupação de que nem todas as pesquisas realizadas estão sendo absorvidas e inseridas na prática clínica (PRAVIKOFF et al, 2006).

A oncologia tem tido grande evolução nas técnicas diagnósticas e terapêuticas, o que tem possibilitado a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com câncer. Cabe à enfermagem acompanhar o desenvolvimento dessa especialidade pelas investigações científicas, que são os principais recursos para atualização do conhecimento para o cuidado do paciente oncológico (SILVEIRA; ZAGO, 2006).

A enfermagem oncológica pode aperfeiçoar os resultados dos cuidados aos pacientes através da implementação da prática baseada em evidências. Identificar e selecionar a intervenção apropriada, servir aos pacientes e as demandas organizacionais podem ser um grande desafio (DOORENBOS et al, 2008).

A prática baseada em evidências desencadeou a necessidade e a produção de vários tipos de revisão literária (revisão integrativa, revisão sistemática, meta-análise e revisão qualitativa). A proliferação dessas modalidades de pesquisas de revisão, durante a década passada, contribuiu para métodos mais rigorosos e sistemáticos (WHITTEMORE, KNAFL, 2005).

Whittemore (2005) afirma que metodologias sistemáticas e rigorosas que combinam pesquisas de evidências em enfermagem são essenciais para o desenvolvimento do conhecimento.

As revisões são métodos para avaliar e selecionar os estudos baseados nos princípios da hierarquia das evidências, ferramentas que classificam de acordo com a qualidade da pesquisa. A compreensão do ciclo para encontrar a melhor evidência, revisões sistemáticas concluídas e a criação de diretrizes é fundamental para o processo da prática baseada em evidências utilizado pela Colaboração Cochrane (JENNINGS; LOAN, 2001).

A Internet tornou-se um mecanismo facilitador na busca de informações. Entretanto, tais informações oferecidas por meio eletrônico deve ser apurada quanto a fidedignidade e confiabilidade. Assim, recomenda-se que a consulta seja realizada em sites vinculados às universidades, agências governamentais e revistas científicas.

2.2.Revisão Integrativa

Neste estudo, optamos pelo método da revisão integrativa, segundo Ganong (1987). De acordo com esse autor a revisão integrativa é parte valiosa do processo de criar e organizar um corpo da literatura e deve ter o mesmo nível de clareza, rigor e replicação das pesquisas primárias.

As revisões integrativas são uma ampla categoria de revisões de pesquisas que podem abranger tanto pesquisas empíricas ou de literatura teórica, ou ambas, dependendo do propósito do estudo. Além disso, podem focar em metodologias, teorias ou nos resultados de diferentes estudos empíricos com uma vasta gama de implicações (WHITTEMORE, 2005).

Revisão integrativa prove uma ampla síntese da literatura do que é produzida na revisão sistemática e, tem sido descrita como a mais ampla das categorias na pesquisa de revisão, agrupando ambas as partes empíricas e teóricas da literatura. Ao passo que incorpora os achados de diversos tipos de delineamento de pesquisa. Devido ao seu foco restringir nas perspectivas metodológicas múltiplas, a complexidade do processo de revisão eleva-se. Esta complexidade também relata na dificuldade em determinar o método de revisão otimizado, e esta é evidente em muitas abordagens diferentes que tem sido utilizado nas revisões publicadas (EVANS, 2008).

Na revisão integrativa sua variabilidade na amostra em conjunção com sua multiplicidade de propostas tem o resultado potencial em retratar a compreensão de conceitos complexos, teorias ou importantes problemas de saúde para a enfermagem (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A revisão integrativa é definida como a única na qual as pesquisas passadas são sumarizadas de acordo com a conclusão do desenho global dos estudos. Embora seja similar ao tipo de trabalho feito e apresentado em uma revisão crítica há algumas diferenças das demais revisões (BROOME, 2000).

A revisão integrativa tem um potencial para construir a enfermagem científica, pesquisa de informação, prática e iniciativas políticas. Revisões integrativas bem realizadas representam o estado da ciência, contribui para o desenvolvimento da teoria e tem aplicabilidade direta para a prática e política (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Este tipo de revisão foca nos resultados das pesquisas para integrar os achados em um estudo individual. A integração de resultados dos diferentes estudos possibilita

a elaboração de uma conclusão geral e os achados poderão ser generalizados a outras populações com maior confiança (EVANS, 2008).

As iniciativas na prática baseada em evidências têm aumentado a necessidade e a produção de todos os tipos de revisão literária (revisões integrativa, sistemática, metanálise e qualitativas). A proliferação de todos os tipos de revisões de pesquisas durante a década passada tem contribuído para métodos mais rigorosos e sistemáticos (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Recentemente, houve o reconhecimento e aumento nos estudos qualitativos. É possível de ser utilizada como uma abordagem metodologicamente suficiente, como precursora de estudos quantitativos, durante ou após estudos para explicar processos e desfechos e, como um meio para aumentar a relação entre a evidência e a prática (DIXON-WOODS; FITZPATRICK; ROBERTS, 2001).

Nesta perspectiva, a inclusão de evidências qualitativas permite uma investigação mais abrangente sobre o tópico de interesse, pois os dados qualitativos oferecem uma dimensão adicional a revisão, aumentando sua compreensão dos fatores que influenciam os desfechos e auxiliando nas recomendações práticas (EVANS, 2008).

Por outro lado, tem sido um desafio como incorporar ambas as evidências qualitativas e quantitativas na revisão, além de aperfeiçoar os métodos de realização desta síntese estão ainda em desenvolvimento num estágio primário (EVANS, 2008).

Métodos explícitos e sistemáticos para análise dos dados específicos para uma revisão integrativa são necessários para proteger contra viés e aperfeiçoar a precisão nas conclusões (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A revisão integrativa inclui uma diversidade de fontes de dados, na qual permite uma compreensão holística do tópico de interesse. Entretanto, a combinação destas diversas fontes de dados é um trabalho complexo e desafiador. Este método de revisão pode, subsequentemente, desempenhar um grande papel nas iniciativas de prática baseada em evidências, retratando a complexidade inerente em todos os problemas de preocupação da enfermagem (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Conforme Ganong (1987) os passos da revisão integrativa são: selecionar a hipótese ou a pergunta da revisão; selecionar a bibliografia (amostra) a ser revisada e estudada; categorização dos estudos; avaliação dos estudos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão ou síntese do conhecimento.

3. Objetivos

"Sem a curiosidade que me move, que me inquieta, que me insere na busca, não aprendo nem ensino".

(Paulo Freire)

3.1.Objetivo geral

Diante do exposto, o estudo tem como objetivo buscar as evidências disponíveis na literatura científica sobre o fator de risco alimentar e a sua relação com o câncer colorretal no indivíduo adulto e elaborar recomendações que favoreçam a sua prevenção um programa de prevenção terciário para os pacientes com câncer colorretal, assim, com o intuito de contribuir para a prática clínica dos enfermeiros.

3.2.Objetivos específicos

- Buscar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura científica relacionado ao fator de risco alimentar para o câncer colorretal;
- Categorizar aspectos relacionados ao fator de risco alimentar levantados na literatura científica;
- Selecionar as recomendações em educação em saúde, específicas para promoção e prevenção para o câncer colorretal, aliada a uma alimentação saudável.

4. Procedimentos Metodológicos

"Não se deve ir atrás de objetivos fáceis. É preciso buscar o que só pode ser alcançado por meio dos maiores esforços."
(Albert Einstein)

4.1.Procedimentos metodológicos para uma revisão integrativa

Na perspectiva de realizar uma revisão integrativa, definida anteriormente com um método de pesquisa e, considerando o seu delineamento de pesquisa, na qual as informações são rigorosamente coletadas e sintetizadas. Segue maiores detalhes sobre as etapas proposta por Ganong (1987):

Primeira Etapa: selecionar a hipótese ou a pergunta da revisão

O tema deve ser definido e delimitado, sendo que a objetividade inicial possibilita que todo o processo ocorra por uma análise direcionada e completa, com conclusões de fácil identificação e aplicabilidade, nessa fase também se identifica os descritores ou palavras chaves.

Um dos mais importantes componentes de um processo de revisão é a identificação de um problema e a formulação da questão norteadora ou proposta de revisão, pois nesta fase defini-se o foco da revisão (EVANS, 2008).

Nesta fase inicial da pesquisa empenha-se em clarificar a identificação de um problema e associá-lo aos propósitos da pesquisa (WHITTEMORE, 2005). Pesquisando e escrevendo uma revisão integrativa ocupa-se tempo e esforço, sendo assim, a escolha de um tópico bem definido, apropriado e interessante torna-se mais fácil para dispor de energia para completar a revisão (BEYEA, NICOLL, 1998).

Comumente, a revisão integrativa remete a tópicos abrangentes e incorpora uma série de delineamento de pesquisas. O risco de o pesquisador ser sobrecarregado pelo volume de estudos encontrados é grande, pelo fato de rastrear um elevado número de estudos irrelevantes, que posteriormente passarão por uma seleção criteriosa (EVANS, 2008).

Especificamente, a questão irá nortear a revisão deve ser elaborada de modo explícito, pois esta influenciará quais estudos serão inclusos, quais informações serão extraídas e quais operações estatísticas, caso alguma, sejam escolhidas para a análise dos dados (BROOME, 2000).

Assim a pergunta definida para este estudo é: Quais as evidências científicas sobre os hábitos alimentares como fatores de risco para o câncer colorretal?

Segunda Etapa: selecionar a amostra

Nessa fase determinam-se os critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem incluídos na revisão, o procedimento deve ser criterioso e transparente com uma representatividade da amostra que proporcione profundidade, qualidade e confiabilidade das conclusões finais. O ideal é que ocorra a inclusão de todos os artigos encontrados, ou a aplicação de uma seleção aleatória. Quando isso não for possível os critérios devem ser explicitados.

A fase de busca literária é um elemento crítico para conduzir uma qualidade na pesquisa, pois caso seja incompleta e tendenciosa resultará num banco de dados inadequado e com potencial para conclusões errôneas (WHITTEMORE, 2005).

Nesta etapa é necessário rastrear um grande número de estudos para refinar e identificar os estudos relevantes. É de suma importância que o pesquisador reconheça que a identificação de pesquisas com qualidade nas bases de dados eletrônicas é um processo complexo e difícil e, que o desenvolvimento de estratégias de busca é tão importante para revisão integrativa, assim como para as demais revisões (EVANS, 2008).

Conseqüentemente, o processo de busca literária da revisão integrativa deve ser claramente documentado em seções incluindo os descritores utilizados, bases de dados consultadas, estratégias de busca, critérios de inclusão e exclusão determinando relevantes fontes primárias (WHITTEMORE, KANFL, 2005).

Para esse estudo utilizaremos a base de dados LILACS, PUBMED, CINAHL e COCHRANE Library como critérios de inclusão: artigos publicados no idioma inglês, português e espanhol no período de janeiro de 1998 a maio de 2009, que abordarem o tema fatores de risco para câncer cólon retal em indivíduos adultos (acima de 19 anos) enfocando alimentação e artigos pertinentes aos níveis de evidência 1, 2 e 3. Os descritores serão determinados de acordo com a base de dados.

Terceira Etapa: categorização dos estudos

Nessa etapa será realizada a definição das informações a serem extraídas dos artigos revisados com o objetivo de sumarizar e organizar as informações de forma objetiva. Utilizaremos um instrumento elaborado por Ursi (2005) para a coleta das informações que abrange os objetivos, metodologia empregada e as principais conclusões de cada estudo individualmente (ANEXO A).

Nesta fase propõe-se o uso de instrumentos que permitam sumarizar as principais informações de cada estudo. Finalmente, inicia-se a organização das informações obtidas que auxiliarão na identificação onde há conhecimento e lacunas a serem pesquisadas profundamente (BEYEA, NICOLL, 1998).

As anotações dos estudos envolvem a extração de informações específicas de cada estudo. O propósito é sumarizar e documentar, de modo conciso e facilitar o acesso as principais informações dos estudos (BROOME, 2000).

O objetivo desta fase é garantir a documentação completa de todos os dados relevantes de cada estudo incluído. Para minimizar o risco de erro na transcrição, é prática comum que este processo seja realizado por dois pesquisadores independentes. Sempre que possível, o objetivo de extração de dados cru, livres de qualquer manipulação ou transformação (EVANS, 2008).

Quarta Etapa: avaliação dos estudos

Esta etapa prevê a análise dos dados extraídos, que deve ser de forma crítica. Dentre as abordagens possíveis pode-se realizar análise estatística, a listagem de fatores que demonstram um efeito na variável em estudo e a escolha dos estudos considerados válidos e exclusão dos demais.

Há uma compreensão geral de que uma série de diferentes delineamentos de pesquisa pode ser incluída, entretanto, há poucas concessões sobre como a síntese destes estudos diferentes deve ser empreendidas (EVANS, 2008).

Na maioria das revisões integrativas a categorização, organização e sumarização dos dados são realizadas de maneira narrativa na qual o investigador tenta agrupar vários achados dos estudos pela variável de interesse (BROOME, 2000).

O potencial para subjetividade e viés durante a fase de análise dos dados requer uma cuidadosa atenção. Registros explícitos de toda codificação, estruturação e análise devem manter um alto rigor e transparência do processo (WHITTEMORE, 2005).

Quinta Etapa: discussão e interpretação dos resultados

Nessa fase será realizada a interpretação e discussão dos principais resultados, comparação com o conhecimento teórico e a identificação de conclusões e implicações dos resultados da revisão integrativa sobre o tema investigado. Nessa etapa também é

possível a identificação das lacunas no conhecimento que poderão sugerir futuras investigações.

A síntese descritiva é um significado da sumarização das características e achados no corpo da pesquisa, apresentados de uma maneira sucinta e coerente (EVANS, 2008).

A análise do nível de evidências será classificada em sete níveis. No nível 1, as evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundos de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível 2, evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; nível 3, evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; nível 4, evidências provenientes de estudo de coorte e de caso-controle bem delineados; nível 5, evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; nível 7, evidências oriundas de opinião de autoridades e / ou relatórios de comitê de especialistas (MELNYK, FINEOUT-OVERHOLT., 2005).

Sexta Etapa: apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento

Nessa etapa será realizada a apresentação da revisão integrativa que deverá contemplar informações de cada artigo revisado, a pertinência dos procedimentos empregados, bem como os aspectos relativos ao tema abordado. Os resultados da revisão deverão demonstrar a síntese do conhecimento investigado de forma sistematizada (APÊNDICE A).

Os resultados devem capturar profundamente todos os tópicos e contribuir para um novo entendimento sobre o fenômeno de interesse e implicações para prática são enfatizadas além de implicações para pesquisas e iniciativas políticas (WHITTEMORE, KNAFL, 2005).

O relatório da revisão integrativa deve prover de informações suficientes que permitam a qualidade e relevância ao serem posteriormente avaliadas (EVANS, 2008).

Segue abaixo uma tabela, na qual resume as exigências do relatório da revisão integrativa.

Tabela 3 – Exigências para uma revisão integrativa.

Atividades da revisão	Informações requeridas na publicação do relatório
Foco da revisão	Proposta e objetivo da revisão; Condução racional da revisão integrativa; Questão norteadora da revisão;
Estratégia de busca	Levantamento nas bases de dados eletrônicas; Busca pelas palavras-chave e descritores; Resultado do processo de busca;
Critérios de seleção	Critérios inclusão e exclusão na seleção dos estudos estabelecidos; Como os critérios foram utilizados para selecionar os estudos; Resultados do processo de seleção;
Avaliação crítica	Aproximação para avaliação da qualidade dos estudos; Critério usado para determinar a qualidade; Como o critério foi utilizado; Resultados do processo de avaliação crítica;
Extração dos dados	Abordagem para extração dos dados dos estudos; Estratégia usada para minimizar os erros de transcrição;
Síntese dos dados	Abordagem para a síntese dos dados; Métodos específicos para a síntese dos dados; Como o processo foi gerenciado;
Resultados	Detalhes dos estudos e artigos incluídos na revisão; Achados e elementos fundamentais dos estudos individuais; Resultado do processo de síntese;
Discussão	Principais achados; Qualquer limitação na revisão; Implicações para prática e pesquisas;

Fonte: Tabela traduzida e adaptada de “EVANS, D. Overview of methods. In: WEBB, C; ROE, B. **Reviewing research evidence for nursing practice: systematic reviews**. 1ed. Oxford-USA: Blackwell Publishing Ltd, 2008. Cap 10, 137-148”.

4.2.Procedimento adotado para seleção de artigos

A presente revisão integrativa foi norteadada pela seguinte questão: “Quais as evidências científicas sobre os hábitos alimentares como fatores de risco para o câncer colorretal?”.

As bases de dados bibliográficas são o esteio na busca de literatura baseada em evidência (BARTON; BLOEDEL, 2006). Neste sentido para a realização desta revisão integrativa foram consultadas as bases de dados online:

PUBMED – é a interface na rede da base de dados associada a *National Library of Medicine* (NLM) e contém mais de 16 milhões de citações de jornais, mais de 4800 de revistas biomédicas que remontam ao início de 1950. Cobre as áreas clínicas da medicina e de seus aliados da ciência da saúde, bem como ciências afins e organizações e sistemas de serviços de saúde incluída no MEDLINE (BARTON; BLOEDEL, 2006). MEDLINE é a base de dados eletrônica de citações e resumos da *National Library of Medicine*. Nesta base de dados encontra-se indexada mais de 4800 revistas de mais de 70 países, aproximadamente desde 1966 até o presente momento (PRAVIKOFF et al, 2005).

CINAHL – (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) trata-se de uma base de dados bibliográficos que abrange a literatura de enfermagem e aliadas da saúde desde 1982. Inclui citações de 1200 revistas e uma seleção impressa de informações de textos completos tais como normas de protocolos de práticas, publicações do governo, instrumentos de pesquisa e material educacional para o paciente. Embora tenha um menor banco de dados que o PUBMED ou MEDLINE, CINAHL é muito mais abrangente a indexação da literatura em enfermagem (BARTON; BLOEDEL, 2006).

LILACS – é uma base de dados cooperativa da Rede Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que compreende a literatura relativa às ciências da saúde, publicada nos países da América Latina e Caribe, a partir de 1982. Atinge mais de 400.000 mil registros e contém artigos de cerca de 1.300 revistas mais conceituadas da área da saúde, das quais aproximadamente 730 continuam sendo atualmente indexadas e também possui outros documentos tais como: teses, capítulos de teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos e publicações governamentais (BIREME, 1996).

COCHRANE Library – trata-se de uma base de dados que apoia a prática baseada em evidência (BARTON; BLOEDEL, 2006). Apresenta uma coleção de fontes de informação com nível de evidência elevado em atenção à saúde, disponível no idioma inglês. Inclui as Revisões Sistemáticas da Colaboração Cochrane, em texto completo, além de ensaios clínicos, estudos de avaliação econômica em saúde,

informes de avaliação de tecnologias de saúde e revisões sistemáticas resumidas criticamente. Existem, aproximadamente, 4200 revisões sistemáticas, na qual seu banco de dados é atualizado trimestralmente. Trata-se de uma base de dados paga, entretanto pode-se ter acesso aos resumos indexados. Recentemente, CINAHL e MEDLINE iniciaram a indexar as revisões sistemáticas Cochrane, facilitando o processo de busca (BARTON; BLOEDEL, 2006).

Durante o processo de levantamento dos estudos optamos pela utilização por descritores controlados, uma vez que estes são palavras chaves na qual as bases de dados indexam seus artigos. Nestas bases de dados apresenta-se uma relação de descritores controlados almejando nortear e sistematizar a busca. Existe a possibilidade de utilizar descritores não controlados, ou seja, palavras chaves que não foram indexadas nos artigos.

De acordo com Barton e Bloedel (2006) cada base de dados tem seus princípios para a indexação dos artigos. Por exemplo, o PUBMED e CINAHL, especialistas são solicitados para a leitura de cada estudos e na indexação ao termo mais específico possível inseridos nos seus descritores controlados internos.

Os descritores controlados relacionados ao propósito deste estudo foram selecionados de acordo com as especificidades de cada base de dados consultada.

Quadro 2 – Descritores controlados de acordo com a base de dados consultada.

Base de dados	Descritores controlados
PUBMED (MESH)	Risk factors Colorectal neoplasms Food habits Food Diet Oncologic nursing
CINAHL (MH Exact Subject Heading)	Risk factors Colorectal neoplasms Food habits Food Diet Oncologic nursing
LILACS (DECS)	Fatores de riscos Neoplasias colorretais Hábitos alimentares

	Dieta Alimentos Enfermagem oncológica
COCHRANE Library	Risk factors Colorectal neoplasms Food habits Food Diet

Os critérios de inclusão dos artigos na presente revisão integrativa foram:

- ✓ Artigos que abordavam fatores de riscos alimentares para o câncer colorretal;
- ✓ Artigos indexados nas bases de dados PUBMED, CINAHL, LILACS e COCHRANE Library.
- ✓ Artigos publicados em inglês, espanhol e português;
- ✓ Artigos publicados nos últimos 10 anos (de janeiro de 1998 a maio de 2009);
- ✓ Estudos realizados com seres humanos adultos (≥ 19 anos);

A busca em cada base de dados foi realizada por meio de cruzamentos entre os descritores controlados. A priori iniciou-se em pares e, posteriormente, agregou-se o terceiro descritor controlado com objetivo de especificar e refinar a pesquisa.

Os artigos foram pré-selecionados quando em conformidades com a proposta deste estudo, sendo assim, averiguamos quanto à pertinência do título e resumo para posteriormente avaliarmos na íntegra.

Entretanto, foi necessário limitar esta pesquisa aos estudos com níveis de evidência 1, 2 e 3. Trata-se de estudos com delineamento rigoroso, conforme Melnyk, Fineout-Overholt (2005):

- ✓ **Nível 1** - as evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundos de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados;
- ✓ **Nível 2** - evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado;

- ✓ **Nível 3** - evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização;

Além disso, foi aplicada a Escala de Jadad et al., (1996) para cada estudo com a finalidade de mensurar a qualidade metodológica. Trata-se de um indicador de confiança sobre a qualidade dos ensaios e, baseia-se na qualidade da randomização, cegamento e atrito. Sua pontuação máxima para a qualidade do ensaio clínico equivale a 5 (GALVÃO et al., 2009).

A escala de Jadad foi desenvolvida e validada como uma ferramenta de medida dos estudos em saúde. O instrumento é simples, sucinto, confiável e aparentemente validado (JADAD et al., 1996).

Quadro 3 – Sistema de escore da escala de Jadad et al., (1996).

Itens da escala de Jadad	Sim	Não
O estudo foi descrito como randomizado (inclui o uso dos termos como randomizado, randomização, aleatório)?	+1	0
O método para gerar a sequência da randomização foi descrito e foi apropriado (tabela com números randômicos, gerados por computador, etc)?	+1	0
O método para gerar a sequência da randomização foi descrito e foi inapropriado (pacientes foram alocados alternadamente, ou de acordo com a data de nascimento, número do prontuário, etc)?	- 1	0
O estudo foi descrito como duplo cego?	+1	0
O método para duplo cego foi descrito e foi apropriado (placebo idêntico, placebo ativo, modelo, etc)?	+1	0
O estudos foi descrito como duplo cego mas o método de cegamento foi inapropriado (por exemplo, comparação entre comprimidos e injeções sem duplo modelo)	- 1	0
Apresenta uma descrição do levantamento e perdas?	+1	0

A busca na base de dados PUBMED foi efetuada em maio de 2009 e foram acrescentados os seguintes limites: artigos adicionados e publicado referente ao período de janeiro de 1998 a maio de 2009; nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola; realizadas com seres humanos; e adultos maiores de 19 anos.

Quadro 4 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados PUBMED.

Cruzamento com Descritores controlados	Número bruto	Pré-seleção	Refinamento
Risk factors and colorectal neoplasms	2262	Novo cruzamento	Novo cruzamento
Risk factors and colorectal neoplasms and oncologic nursing	1	1	0
Risk factors and colorectal neoplasms and food habits	73	55	0
Risk factors and colorectal neoplasms and foods	198	154	18
Risk factors and colorectal neoplasms and diet	195	150	45

À medida que foi realizado o cruzamento com os descritores controlados *risk factors* e *colorectal neoplasms* deparou-se com um grande número de estudos publicados, assim sendo, sentiu-se a necessidade da inclusão de um terceiro descritor controlado para efetuar novos cruzamentos e almejando o refinamento da pesquisa.

Os estudos que obedeciam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados pelo julgamento do título e resumo do artigo. Estes estudos pré-selecionados foram analisados na íntegra para garantir que estes preenchiam os critérios de inclusão e confirmar a seleção deste.

LILACS:

A busca na base de dados LILACS foi realizada no mês de junho de 2009. Uma característica dessa base de dados é a impossibilidade de impor os limites a pesquisa. Nota-se então, que os limites aplicados na base de dados foram apenas os seus descritores controlados e coube a pesquisadora aplicar os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Quadro 5 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados LILACS.

Cruzamento com Descritores controlados	Número bruto	Pré-seleção	Refinamento
Fatores de risco and neoplasias colorretais	41	5	1
Fatores de risco and neoplasias colorretais and enfermagem oncológica	0	0	0
Fatores de risco and neoplasias colorretais and hábitos	2	0	0

alimentares			
Fatores de risco and neoplasias colorretais and dieta	1	0	0
Fatores de risco and neoplasias colorretais and alimentos	0	0	0

Destaca-se nesta base de dados a pouca visibilidade de estudos realizados com a temática em questão pesquisada. Somado a isto, observa-se o baixo desempenho em pesquisas com alto nível de evidências publicados pelos países latinoamericanos.

CINAHL:

A busca realizada na base de dados CINAHL ocorreu no mês de junho de 2009, concomitantemente a busca na base de dados LILACS. Nesta base de dados os artigos foram delimitados: artigos indexados de janeiro de 1998 a maio de 2009; nos idiomas português, inglês e espanhol; e realizados a todos adultos.

Quadro 6 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados CINAHL.

Cruzamento com Descritores controlados	Número bruto	Pré-seleção	Refinamento
Risk factors and colorectal neoplasms	119	0	0
Risk factors and colorectal neoplasms and oncologic nursing	0	0	0
Risk factors and colorectal neoplasms and food habits	3	1	0
Risk factors and colorectal neoplasms and foods	0	0	0
Risk factors and colorectal neoplasms and diet	9	3	0

A busca nesta base de dados resultou num levantamento de estudos concomitantemente indexados na base de dados PUBMED. Ao passo que ao aplicarem-se os critérios de seleção identificaram 26 estudos pertinentes, entretanto, repetidos.

COCHRANE:

Na base de dados COCHRANE Library a busca foi efetuada em julho de 2009. Essa base de dados não possibilita aplicar os critérios de inclusão, portanto cabe ao pesquisador avaliar todos os estudos indexados e selecionar os estudos cabíveis ao tema em questão.

Quadro 7 - Cruzamentos realizados com descritores controlados na base de dados COCHRANE Library.

Cruzamento com Descritores controlados	Número bruto	Pré-seleção	Refinamento
Colorectal neoplasms	13	8	5
Risk factors and colorectal neoplasms	0	0	0
Risk factors and colorectal neoplasms and food habits	0	0	0
Risk factors and colorectal neoplasms and foods	0	0	0
Risk factors and colorectal neoplasms and diet	0	0	0

Em relação à busca realizada na base de dados COCHRANE Library verificou-se um número reduzido de estudos publicados sobre a temática pesquisada. A essência desta base de dados é a disponibilidade de estudos com delineamentos rigorosos e alto nível de evidência.

4.3.Extração das informações dos artigos selecionados na revisão integrativa

As informações foram extraídas e sintetizadas com o uso do instrumento elaborado e validado de Ursi (2005). Este instrumento contempla os aspectos: identificação da publicação (título, autores, local, tipo de publicação, idioma); delineamento metodológico do estudo (objetivo, amostra, critérios de inclusão e exclusão, tratamento dos dados, resultados e conclusões); e avaliação no rigor metodológico (clareza durante a trajetória metodológica empregada, limitações e viés). Posteriormente, essas informações foram mais uma vez sintetizadas em quadros didáticos e objetivos apresentados nos resultados e discussões.

4.4.Avaliação dos artigos selecionados

Por meio da prática baseada em evidência, aplicou-se a classificação por níveis de evidência. A classificação por níveis de evidência está disposta de forma hierárquica, dependendo do delineamento de pesquisa, ou seja, da abordagem metodológica adotada para o desenvolvimento do estudo (GALVÃO, 2006).

Os artigos selecionados nesta revisão integrativa são classificados com alto nível de evidência, ou seja, nível de evidência 1, 2 e 3. São estudos com uma abordagem metodológica rigosa. Neste sentido, pertence ao nível de evidência 1, estudos provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundos de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; seguindo a hierarquia, encontra-se o nível de evidência 2, estudos derivados de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado e; nível de evidência 3 cabe aos ensaios clínicos bem delineados sem randomização (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2005).

A revisão sistemática é a síntese rigorosa de todas as evidências relacionada com a questão norteadora; a questão pode ser sobre causa, diagnóstico, prognóstico de um problema de saúde, mas frequentemente envolve a eficácia de uma intervenção para a resolução deste. A revisão sistemática difere das demais revisões tradicionais, uma vez que tentam superar possíveis vieses durante as etapas percorridas, ao seguir um delineamento rigoroso no levantamento e seleção da pesquisa; avaliação da relevância e validade das pesquisas encontradas; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos da pesquisa (CILISKA; CULLUM; MARKS, 2001; GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

Enquanto que a metanálise produz uma síntese estatística global, na qual representa o efeito da intervenção através de diferentes estudos. Devido a metanálise combinar as amostras para cada contribuição do estudo e criar um estudo maior, sendo assim a síntese estatística global é muito mais precisa do que o efeito da contribuição de apenas um estudo (CILISKA; CULLUM; MARKS, 2001).

As revisões sistemáticas e metanálise provêm relevantes evidências convincentes e confiáveis em muitos aspectos para a medicina e o cuidado em saúde. Seu valor é especialmente claro quando os desfechos dos estudos demonstram efeitos clínicos importantes de magnitude similar. Entretanto, as conclusões são pouco clara quando são inclusos estudos com desfechos diferentes entre si (HIGGINS et al., 2003).

Para melhor elucidar a diversidade de delineamentos referentes às revisões, segue o Quadro 8:

Quadro 8 – Tipos de revisões e modelos segundo suas definições, propostas, meta, ferramentas de amostragem e análise.

Tipos de revisões e modelos	Definição	Proposta	Meta	Ferramentas de amostragem	Análise
Revisão	Síntese da literatura	Revisar métodos,	Ampla ou	Pesquisas	Narrativa

Integrativa (REDEKER, 2000)	sobre um conceito específico ou conteúdo, na qual a pesquisa é resumizada, analisada e conclusões gerais são extraídas	teorias e estudos empíricos acerca de um tópico em particular	refinada	quantitativas ou qualitativas; literatura teórica; literatura metodológica	
Metanálise (CLEMMENS, 2001)	Uma síntese de pesquisas anteriores utilizando técnicas estatísticas para transformar os achados dos estudos com relação ou hipótese idêntica numa métrica comum e calculando seu efeito total, a magnitude do efeito e os efeitos subamostrais	Estimar os efeitos das intervenções ou relacionamentos	Refinada	Pesquisas quantitativas com metodologias similares	Estatística
Revisão sistemática (FORBES, 1998)	Uma síntese de pesquisas passadas utilizando uma abordagem objetiva e rigorosa dos estudos com relação ou hipótese idêntica	Sintetizar evidências a respeito de um problema clínico específico	Refinada	Pesquisas quantitativas com metodologias similares	Narrativa ou estatística
Metasíntese, teoria formal fundamentada, metaestudo (BECK, 2002)	Trata-se de um a síntese de estudos anteriores combinando os achados de múltiplos estudos qualitativos	Informar a pesquisa ou prática através do processo de sumarização ou experiência	Ampla ou refinada	Pesquisas qualitativas	Narrativa

Fonte: Webb, C; Roe, B. **Reviewing research evidence for nursing practice systematic reviews.** 1ed. Oxford-USA: Blackwell Publishing Ltd, 2008.

Os ensaios clínicos controlados randomizados são considerados os principais avanços científicos entre os métodos de pesquisa durante o século XX, por se tratar de estudos experimentais, que constituem o padrão de referência dos métodos de pesquisa em epidemiologia, sendo a melhor fonte de evidência científica disponível e a melhor fonte de determinação da eficácia de uma intervenção (ESCOSTEGUY, 1999).

Nesta perspectiva o termo “ensaio clínico”, de uma forma genérica, pode ser aplicado a qualquer forma de experimento planejado que envolva pacientes e que seja delineado para elucidar o tratamento mais apropriado para futuros pacientes com uma determinada condição clínica (ESCOSTEGUY, 1999).

Os ensaios clínicos sem randomização são aqueles que não se submetem a um processo de decisão que permite que os grupos de intervenção e controle sejam alocados de maneira aleatória, sendo a melhor técnica para evitar viés ou “bias” de seleção, além de reduzir a possibilidade de viés de confusão (ESCOSTEGUY, 1999).

A proposta deste estudo foi encontrar fortes evidências sobre o fator de risco alimentar para o desenvolvimento do câncer colorretal para subsidiar intervenções de prevenção para a população.

4.5. Apresentação da revisão integrativa

Os artigos que contemplavam os critérios de inclusão foram analisados e sintetizados de maneira descritiva e didática permitindo uma leitura dinâmica sobre o tema investigado, além de fornecer subsídios que clarifique os principais fatores de risco alimentar para o câncer colorretal.

5. Resultados e Discussões

“O progresso não é senão a realização das utopias”.

(Oscar Wilde)

5.1. Identificação e caracterização dos estudos analisados

Nesta presente revisão integrativa foram analisados 26 artigos na íntegra, os quais foram adquiridos por meio dos acervos online, impressos e pelo serviço de Comutação Bibliográfica a nível nacional e internacional oferecido pela Biblioteca Central da Universidade de São Paulo campus Ribeirão Preto.

À medida que se avançou na leitura e compreensão dos artigos, estes foram analisados conforme o roteiro estruturado e sistematizado do instrumento de coleta de dados.

O Quadro 9 disponibiliza a distribuição dos estudos incluídos nesta revisão integrativa dos quais foram selecionados 21 estudos referentes a base de dados PUBMED, 5 estudos da base de dados COCHRANE Library, enquanto que houveram estudos indexados concomitantemente entre o CINAHL e PUBMED. Não se obteve nenhum estudo através da base de dados LILACS.

Quadro 9 - Distribuição dos estudos incluídos nesta revisão integrativa segundo a base de dados, ano e título.

Estudo	Base de dados	Ano	Título
01	PUBMED	2001	Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach
02	PUBMED	2006	Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies
03	COCHRANE Library	2002	Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies
04	PUBMED	2000	Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas
05	PUBMED	2009	Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial
06	PUBMED	2007	Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies
07	PUBMED	2005	A pilot randomised controlled trial to reduce colorectal cancer risk markers associated with B-vitamin deficiency, insulin resistance and colonic inflammation
08	PUBMED	2008	Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: A randomized chemoprevention trial
09	PUBMED	2007	Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas A Randomized Clinical Trial
10	PUBMED	2002	Intake of Supplemental and Total Fiber and Risk of Colorectal Adenoma Recurrence in the Wheat Bran Fiber Trial
11	PUBMED	2006	Lupin kernel fibre foods improve bowel function and beneficially modify

			some putative faecal risk factors for colon cancer in men
12	PUBMED	2000	Effects of supplemental α -tocopherol and β -carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland)
13	PUBMED	2008	Dairy products, polymorphisms in the vitamin D receptor gene and colorectal adenoma recurrence
14	COCHRANE Library	2003	Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial
15	PUBMED	2005	The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas
16	COCHRANE Library	1999	Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas
17	PUBMED	2000	Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial
18	COCHRANE Library	2002	Calcium or resistant starch does not affect colonic epithelial cell proliferation throughout the colon in adenoma patients: a randomized controlled trial
19	COCHRANE Library	2008	Agregado de un suplemento de calcio dietético para prevenir el cáncer colorrectal y los pólipos adenomatosos
20	PUBMED	2009	Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies
21	PUBMED	2008	Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis
22	PUBMED	2009	Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis
23	PUBMED	2000	Increasing Vegetable and Fruit Intake: Randomized Intervention and Monitoring in an At-Risk Population
24	PUBMED	2003	Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk
25	PUBMED	2006	Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer - The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial
26	PUBMED	2007	Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients

Mediante ao levantamento realizado identificou-se uma prevalência de estudos indexados na base de dados PUBMED (21 estudos, correspondendo a 80,8%), COCHRANE Library (5 estudos, correspondendo a 19,2%). Observa-se uma constante publicação sobre a temática a partir do ano 2000, porém com uma estagnação durante o ano de 2004, na qual não houve nenhuma publicação à respeito, conforme o Gráfico 1 ilustra:

Gráfico 1 – Distribuição do número de estudos publicados segundo ano.

No Quadro 10 apresenta-se a relação de artigos analisados no que se refere ao delineamento de pesquisa, nível de evidência, escala de Jadad, formação e instituição sede do autor principal, país de origem e tipo de revista em que o artigo foi publicado.

Quadro 10 - Descrição dos estudos incluídos nesta revisão integrativa segundo o delineamento de pesquisa, nível de evidência, escala de Jadad, formação e instituição sede do autor principal, país de origem, idioma e tipo de revista.

Estudo	Delineamento de pesquisa	Nível de evidência	Escala de Jadad	Formação do autor principal	Instituição sede do autor principal	País de origem	Idioma	Tipo de revista
01	Revisão sistemática com metanálise	1	NA*	NI**	Cambrigde University	Reino Unido	Inglês	Oncológica
02	Metanálise	1	NA	NI	Karolinska Institutet	Suécia	Inglês	Oncológica
03	Metanálise	1	NA	NI	International Agency for Research on Cancer	França	Inglês	Oncológica
04	Revisão sistemática com metanálise	1	NA	NI	Institut National Agronomique Paris	França	Inglês	Oncológica
05	Estudo multicêntrico randomizado controlado	2	3	NI	Wageningen University	Holanda	Inglês	Nutrição
06	Metanálise	1	NA	NI	Wageningen University	Holanda	Inglês	Médica
07	Ensaio clínico randomizado controlado	2	3	NI	University of Toronto	Canadá	Inglês	Oncológica
08	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	5	NI	Wayne State University School of Medicine	EUA	Inglês	Médica
09	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	5	Médico	University of North Carolina School of Medicine	EUA	Inglês	Médica
10	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	2	Estudante de pós-graduação doutorado	University of Arizona	EUA	Inglês	Oncológica
11	Ensaio clínico randomizado controlado	2	2	NI	Deakin University	Austrália	Inglês	Nutrição
12	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	4	NI	National Cancer Institute	EUA	Inglês	Oncológica
13	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	3	NI	Institute of Cancer Research	Reino Unido	Inglês	Oncológica

14	Ensaio clínico multicêntrico randomizado com placebo controle	2	3	NI	Dartmouth Medical School	Líbano	Inglês	Oncológica
15	Estudo multicêntrico randomizado controlado	2	1	NI	National Cancer Institute	EUA	Inglês	Nutrição
16	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	5	NI	Dartmouth–Hitchcock Medical Center	Líbano	Inglês	Médica
17	Ensaio clínico multicêntrico randomizado com placebo controle	2	5	Professor universitário	Faculté de Médecine de Dijon	França	Inglês	Médica
18	Ensaio clínico randomizado controlado	2	4	NI	University Hospital, Groningen	Holanda	Inglês	Nutrição Oncológica
19	Revisão sistemática	1	NA	NI	NI	Não menciona	Espanhol	Médica
20	Metanálise	1	NA	NI	University of South Carolina School of Medicine	EUA	Inglês	Nutrição Oncológica
21	Metanálise	1	NA	NI	European Institute of Oncology	Itália	Inglês	Nutrição
22	Revisão sistemática com metanálise	1	NA	NI	Royal Victoria Hospital Site	Irlanda do Norte	Inglês	Nutrição
23	Ensaio clínico randomizado controlado	2	1	NI	University of Minnesota	EUA	Inglês	Oncológica
24	Metanálise	1	NA	NI	International Agency for Research on Cancer	França	Inglês	Nutrição
25	Ensaio clínico randomizado controlado	2	3	NI	University of Washington	EUA	Inglês	Médica
26	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	2	4	NI	Karolinska Institutet	Suécia	Inglês	Nutrição

*NA: não avaliado; **NI: não informa.

Em relação ao nível de evidência, os estudos selecionados foram classificados de acordo com os critérios de inclusão. Observou-se uma prevalência de 16 estudos (61,5%) com nível de evidência 2 e 10 estudos (38,5%) com nível de evidência 1. Não foram classificados estudos com nível de evidência 3, devido ao fato dos estudos clínicos selecionados realizarem o processo de randomização de suas amostras.

Nesse cenário, foi atribuído para cada estudo desta amostra uma avaliação conforme a Escala de Jadad para identificar a qualidade metodológica dos estudos com delineamento de pesquisa clínica com alto nível de evidência.

Quando avaliados conforme a Escala de Jadad identificou-se que 5 estudos (19,2%) apresentam o escore de 3, 4 estudos (15,4%) apresentam o escore 5 (pontuação máxima), 3 estudos (11,5%) com escore 4, 2 estudos (7,7%) com escore 1 e 2 estudos (7,7%) com escore 2. Vale ressaltar que não foram avaliados 10 estudos (38,5%), pois a Escala de Jadad permite uma avaliação de ensaios clínicos e, não revisões sistemáticas e metanálises. A partir desta avaliação, foi possível clarificar os caminhos que devem ser percorridos quanto ao delineamento e a importância da exposição de determinados detalhes do estudo, tais como, método de randomização, descrição do placebo, método de cegamento e captação e perdas amostrais.

Com relação a formação do autor principal da publicação, não foi possível identificar tal informação em 23 estudos (88,5%) e, apenas 3 estudos (11,5%) menciona autoria.

Quanto à instituição sede do autor principal, encontra-se que as pesquisas estão vinculadas a faculdades e universidades (53,9%), agências e institutos de pesquisa (34,6%), hospitais e centro médico (7,7%) e não consta esta informação (3,8%). Nesse contexto, o país que destaca-se com maior número de estudos publicados foi Estados Unidos da América (30,8%), seguido pela França (15,4%). Houve uma prevalência no idioma inglês (96,2%) e apenas uma publicação no idioma espanhol (3,8%).

Em relação ao tipo de revista em que os estudos foram publicados, identificou-se que 10 estudos (38,5%) estão indexados em revistas oncológicas, 7 estudos (26,9%) em revistas médicas, 7 estudos (26,9%) em revistas de nutrição e 2 estudos (7,7%) em revistas de nutrição oncológica.

Com respeito a pesquisa científicas, a Internet tem desempenhado um papel fundamental na sua difusão, além de propiciar cooperações entre as instituições. Também permite ao pesquisador gerar um pensamento crítico, eficiente e rápido.

Entretanto, quando se analisa a situação brasileira torna-se clara a necessidade de expansão da base de pesquisa acadêmica e da inovação tecnológica, além de mudanças drásticas no sistema de ensino fundamental, médio e superior, passando de informativo para formativo, como meio de capacitação do indivíduo para o mercado de trabalho (MARZIALE; MENDES, 2005).

Tabela 4 - Distribuição dos artigos de acordo com o periódico publicado.

Periódicos	Artigos	Porcentagem (%)
Am J Clin Nutr	5	19,23%
Am J Epidemiol	1	3,85%
British Journal of Cancer	1	3,85%
British Journal of Nutrition	1	3,85%
Cancer Causes and Control	1	3,85%
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention	3	11,54%
European Journal of Cancer Prevention	1	3,85%
Int. J. Cancer	3	11,54%
J Natl Cancer Inst	1	3,85%
J. Nutr.	1	3,85%
JAMA	2	7,69%
La Biblioteca Cochrane Plus	1	3,85%
N Engl J Med	1	3,85%
Nutrition and Cancer	2	7,69%
The Lancet	1	3,85%
World J Gastroenterol	1	3,85%
Total	26	100%

No que se refere a publicações em periódicos, observa-se uma prevalência pela The American Journal of Clinical Nutrition com 19,23%, faz-se sentido, pois a temática da revisão integrativa estava voltada aos fatores de riscos alimentares para câncer colorretal.

Desde 1990, as taxas de mortalidade pelo câncer declinaram em 15%. Atualmente, dois terços dos pacientes oncológicos sobrevivem pelo menos 5 anos após o diagnóstico. A qualidade de vida dos pacientes melhorou dramaticamente. Somado a isto, graças aos avanços nas pesquisas inseriu-se numa era de medicina oncológica personalizada, na qual o tratamento é adaptado à genética única do indivíduo (PETRELLI et al., 2009).

As pesquisas clínicas na área oncológica estão finalmente recebendo o urgente impulso quanto aos investimentos. Pela primeira vez em 5 anos, o financiamento pelo governo federal para pesquisas aumentou. O pacote econômico estimulou a infusão de bilhões em projetos de pesquisa biomédica a curto-prazo, e o presidente norte-americano Barack Obama comprometeu-se a investir para a cura do câncer neste período (PETRELLI et al., 2009).

Para acelerar o progresso nas pesquisas clínicas oncológicas e garantir aos pacientes com câncer o acesso a um cuidado de alta qualidade, a ASCO recomenda as seguintes ações: aumentar o investimento federal em fundações de pesquisa oncológica; fortalecer o sistema de pesquisa clínica, uma vez que os ensaios clínicos são os motores que movem a pesquisa e; certificar que os pacientes recebam cuidados de alta qualidade (PETRELLI et al., 2009).

Há uma carência da enfermagem brasileira no desenvolvimento de ensaios clínicos. No estudo de Silveira e Zago (2006) analisou-se que os delineamentos de pesquisa mais abordados nos estudos elaborados pela enfermagem oncológica brasileira foram 36,9% metodologia qualitativa, 21,4% metodologia quantitativas, 9,5% quantiquantitativos (descritivos) e 32,1% não discriminaram o método de escolha. Não foi encontrado nenhum estudo com delineamento experimental ou quase-experimental, sendo que os resultados destes estudos permitem a validação da prática clínica.

Os desafios da enfermagem contemporânea trazem a necessidade em modernizar o processo de formação dos enfermeiros; incentivar os jovens criativos engajando-os nas atividades de pesquisa e extensão; estimular os alunos a integrar os grupos de pesquisa das universidades com um objetivo comum, visando atender as demandas sociais; quanto aos pesquisadores cabe a responsabilidade de encaminhar os manuscritos a revistas arbitradas, referendando outras publicações nacionais da área publicadas em revistas brasileiras e aos editores de revistas cabe a adoção de esforços para melhoria da qualidade editorial e a indexação em bases de dados nacionais e internacionais (MARZIALE, 2005).

Por fim, a produção científica na enfermagem foi impulsionada pelos cursos de pós-graduação e hoje é apoiada por agências federais de fomento ao desenvolvimento científico e tecnológico, como a Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) ou estaduais como as Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (FAPESP) (CAMARGO; SOUZA, 2003).

5.2. Categorias temáticas dos estudos analisados

Para a análise e discussão dos estudos desta revisão integrativa, foi realizada uma categorização dos 26 estudos, que foram agrupados determinando-se uma temática em comum. Neste sentido, deparou-se com a abordagem dos seguintes aspectos:

1. O consumo de carnes e os fatores de risco para câncer colorretal, composta por 6 estudos (23,1%);
2. Ácido fólico, fibras, α -tocoferol e β -caroteno e os fatores de risco para câncer colorretal, com 6 estudos (23,1%);
3. Os fatores de risco associados a suplementação pelo cálcio e vitamina D, com 8 estudos (30,7%);
4. Baixo índice glicêmico e de gordura, aumento do consumo de frutas, vegetais e simbióticos como redutores do risco de câncer colorretal, com 6 estudos (23,1%);

Após a análise dos aspectos abordados nestes artigos, reuniu-se em categorias temáticas para maior clarificação das informações, conforme o Quadro 11.

Quadro 11 - Categorização dos estudos sobre fator de risco alimentar para câncer colorretal, segundo título, autores, periódico e ano de publicação. Ribeirão Preto, 2010.

Categoria	Nº.	Título	Autor (es)	Periódico	Ano
O consumo de carnes e os fatores de risco para câncer colorretal	01	Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach	SANDHU, MS; WHITE, IR; MCPHERSON, K	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention	2001
	02	Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies	LARSSON, SC; WOLK, A	Int. J. Cancer	2006
	03	Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies	NORAT, T; et al	Int. J. Cancer	2002
	04	Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas	YOON, H; et al.	European Journal of Cancer Prevention	2000
	05	Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial	POT, GK; et al	Am J Clin Nutr	2009
	06	Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies	GEELEN, A. et al	Am J Epidemiol	2007
Ácido fólico, fibras, α-tocoferol e β-caroteno e os fatores de risco para câncer colorretal	07	A pilot randomised controlled trial to reduce colorectal cancer risk markers associated with B-vitamin deficiency, insulin resistance and colonic inflammation	BRUCE, WR. et al.	British Journal of Cancer	2005
	08	Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: A randomized chemoprevention trial	JASZEWSKI, R. et al.	World J Gastroenterol	2008
	09	Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas A Randomized Clinical Trial	COLE, BF. et al.	JAMA	2007
	10	Intake of Supplemental and Total Fiber and Risk of Colorectal Adenoma Recurrence in the Wheat Bran Fiber Trial	JACOBS, ET. et al.	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention	2002
	11	Lupin kernel fibre foods improve bowel function and beneficially modify some putative faecal risk factors for colon cancer in men	JOHNSON, SK. et al.	British Journal of Nutrition	2006
	12	Effects of supplemental α -tocopherol and β -carotene on colorectal	ALBANES, et al.	Cancer Causes and	2000

		cancer: results from a controlled trial (Finland)		Control	
Os fatores de risco associados a suplementação pelo cálcio e vitamina D	13	Dairy products, polymorphisms in the vitamin D receptor gene and colorectal adenoma recurrence	HUBNER, RA. et al.	Int. J. Cancer	2008
	14	Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial	GRAU, MV et al	J Natl Cancer Inst	2003
	15	The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas	HARTMAN, TJ et al	J. Nutr.	2005
	16	Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas	BARON, JA et al	N Engl J Med	1999
	17	Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial	BONITHON-KOPP, C et al	The Lancet	2000
	18	Calcium or resistant starch does not affect colonic epithelial cell proliferation throughout the colon in adenoma patients: a randomized controlled trial	VAN GORKOM, BAP et al	Nutrition and Cancer	2002
	19	Agregado de un suplemento de calcio dietético para prevenir el cáncer colorrectal y los pólipos adenomatosos	WEINGARTEN, MA et al	La Biblioteca Cochrane Plus	2008
	20	Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies	HUNCHAREK, M; MUSCAT, J; KUPELNICK, B	Nutrition and Cancer	2009
Baixo índice glicêmico e de gordura, aumento do consumo de frutas, vegetais e simbióticos como redutores do risco de câncer	21	Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis	GNAGNARELLA P et al	Am J Clin Nutr	2008
	22	Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis	MULHOLLAND, HG et al	Am J Clin Nutr	2009
	23	Increasing Vegetable and Fruit Intake: Randomized Intervention and Monitoring in an At-Risk Population	SMITH-WARNER, SA et al	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention	2000
	24	Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk	RIBOLI, E; NORAT, T	Am J Clin Nutr	2003
	25	Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer - The Women's	BERESFORD, SAA et al	JAMA	2006

colorretal		Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial			
	26	Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients	RAFTER J et al	Am J Clin Nutr	2007

5.3.Síntese dos artigos incluídos

Mediante resultado de buscas, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram identificados 26 estudos pertinentes. Estes estudos serão detalhados e discutidos minuciosamente a seguir.

Esta síntese permitirá ao leitor a compreensão sobre os principais temas abordados na literatura científica sobre o fator de risco alimentar e o câncer colorretal.

CATEGORIA 1 - O CONSUMO DE CARNES E OS FATORES DE RISCO PARA CÂNCER COLORRETAL

Autor: SANDHU, MS; WHITE, IR; MCPHERSON, K		Fonte: Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention		Ano: 2001
Título: Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 01		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Revisar estudos prospectivos de coorte que investigaram a relação entre a carne e risco de câncer colorretal. Além disso, dado que as recomendações quantitativas com base em avaliações qualitativas realizadas da literatura buscaram-se utilizar métodos de análise quantitativa para confirmar ambas as atuais recomendações e investigar possíveis fontes de heterogeneidade entre os estudos.	Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, na qual, incluem-se estudos de coorte prospectivos publicados e inéditos que continham as estimativas de risco de câncer colorretal associado ao consumo de carne. Foram analisados 13 estudos.	Avaliam os fatores de risco para o consumo de carne e a sua relação com o desenvolvimento do câncer colorretal.	Nesta metanálise exploratória, encontrou-se uma associação positiva entre consumo todas as carnes e carne vermelha e risco de câncer colorretal. Os resultados agrupados indicam que um aumento diário de 100g de toda a carne vermelha ou de carne está associado com um aumento significativo 12-17% risco de colorretal câncer. Um aumento significativo de 49% risco foi encontrado para um aumento diário de 25g de carne processada. Com base na presente análise quantitativa dos estudos prospectivos, a associação global entre o consumo de carne e risco de câncer colorretal parece ser positivo, com a heterogeneidade entre os estudos marginais. O achado de carne processada e os dados de estudos experimentais sugerem que este também pode ser um importante preditor de câncer colorretal. No entanto, se o consumo de carne é um fator de risco independente para o câncer colorretal é incerto. De fato, o consumo freqüente de carne é associado com um número de preditores de câncer colorretal.	Com base na presente análise quantitativa dos estudos prospectivos, a associação global entre o consumo de carne e risco de câncer colorretal parece ser positivo, com a heterogeneidade entre os estudos marginais. O achado de carne processada e os dados de estudos experimentais sugerem que ele também pode ser um importante preditor de câncer colorretal. No entanto, se o consumo de carne é um fator de risco independente para o câncer colorretal é incerto. Carcinogênese colorretal é multifatorial e seu processo apresenta várias etapas que podem envolver vários caminhos biológicos e um acúmulo de alterações genéticas, e é improvável que os determinantes do câncer colorretal em isolamento uns dos outros. De fato, o consumo freqüente de carne é associado com um número de preditores de câncer colorretal. Além disso, porque apenas alguns dos estudos tentaram examinar o efeito independente do consumo de carne, não podemos excluir a possibilidade de que a associação pode ser confundida ou modificada por fatores genéticos ou alimentares e associados.

Autor: LARSSON, SC; WOLK, A			Fonte: Int. J. Cancer	Ano: 2006
Título: Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 02		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliar quantitativamente a associação entre consumo de carne vermelha e carne processada e o risco de câncer colorretal em uma meta-análise de estudos prospectivos publicados até março de 2006.	Realizada uma meta-análise de estudos com delineamento prospectivo e que forneceram os riscos relativos com os correspondentes intervalos de confiança (ou dados para calculá-los) da associação de consumo de carne vermelha ou de carne processada com incidência de mortalidade de cólon, reto ou câncer colorretal.	Consumo de carne vermelha e processada e o risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.	<u>Carne vermelha:</u> Combinados os 15 estudos não houve heterogeneidade entre os estudos. O RR de câncer colorretal foi de 1,28 (95% CI = 1.15-1.42) para os indivíduos da categoria mais elevada de consumo de carne vermelha. A associação com o consumo de carne vermelha era mais forte para o câncer retal que para câncer de cólon, mas não diferiram significativamente pela localização no cólon. <u>Carne processada:</u> Os 14 estudos que investigaram a associação entre o consumo de carne processada e o risco de câncer colorretal não mostraram substancial heterogeneidade. A síntese do RR para câncer colorretal foi 1,20 (95% CI = 1.11-1.31) para indivíduos com mais alta em relação à categoria mais baixa de consumo de carne processada. <u>Dose-resposta da metanálise:</u> A síntese do RR estimado para câncer colorretal para um aumento do consumo de carne vermelha de 120g/dia foi 1,28 (95% CI = 1,18 - 1,39), sem heterogeneidade entre os estudos. A síntese do RR estimado para câncer colorretal para um aumento no consumo de carne processada de 30g /dia foi 1,09 (95% CI= 1.05-1.13), sem heterogeneidade entre os estudos.	Alto consumo de carne vermelha e carne processada, foi associado com um risco aumentado tanto câncer de cólon e reto, embora a associação com a carne vermelha foi mais acentuada para o câncer retal. A associação positiva com o consumo de carne processada foi mais forte para câncer do cólon distal do que para o câncer do cólon proximal. Na presente metanálise, a magnitude da relação do consumo de carne processada com risco de câncer colorretal era mais fraca do que nas metanálises anteriores, que estimou um aumento de 49-54% no risco de câncer colorretal (incluindo cerca de 1.200 casos) para um incremento na carne processada consumo de 25-30 g / dia.

Autor: NORAT, T; et al		Fonte: Int. J. Cancer		Ano: 2002
Título: Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 03		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Reavaliar a condição da carne/câncer colorretal em hipóteses baseada nas provas epidemiológica global. Outro objetivo é fornecer estimativas da proporção de câncer colorretal atribuíveis ao consumo de carne vermelha atual, bem como as estimativas do efeito que as mudanças hipotéticas no consumo de carne vermelho poderia ter sobre a incidência do câncer colorretal.	Trata-se de uma metanálise, na qual avaliou a relação do consumo de carne e câncer de colorretal em 34 estudos caso-controle e 14 estudos tipo coorte.	Consumo de carne e a sua relação com desenvolvimento do câncer colorretal.	Total de carne: 21 estudos caso-controle e 6 coorte investigam total de carne consumida e o risco de câncer colorretal, dos quais 3 casos-controles e 1 estudo de coorte encontrou uma associação positiva significativa. Os subgrupos de estudos de coorte, o subgrupos de homens, mulheres e de câncer do reto foram os únicos subgrupos não heterogêneos. Em média, os estudos epidemiológicos incluídos na análise não encontraram nenhum aumento no risco de câncer colorretal associado a este nível de ingestão de carne. Carne vermelha: 6 estudos de caso-controle relataram um aumento de risco significativo ou tendência significativa associada com níveis mais elevados de consumo de carne vermelha. Em 2 deles a associação foi significativa para câncer de reto, mas não para o cólon. Quanto a carne total, a homogeneidade não foi rejeitada para os estudos de coorte, enquanto estudos de caso-controle são heterogêneos e, em média, proporcionou maior RR estimados do que nos estudos de coorte. Estudos sobre homens e sobre câncer de reto foram homogêneos. O risco estimado associado com consumo de 120g/dia de carne vermelha em relação a nenhum consumo foi de 1,24 (95% CI: 1.08 - 1,41). Carne Processada: 22 casos – controles e 7 coortes. Os resultados foram heterogêneos e, similares aos de carne total e carne vermelha, a homogeneidade não foi rejeitada nos estudos coorte.	Calculamos a redução no risco de câncer que poderiam potencialmente ser conseguido com uma hipotética redução na dieta de médio consumo de carne vermelha em relação aos níveis atuais para uma média de 70g/semana. Na simulação de uma mudança, que escolheu como meta a ingestão pequena porção uma vez por semana, porque a este nível não há provas de risco do excesso comparados a nenhum consumo. Portanto, esta hipótese não exige a eliminação total de carne vermelha. Tal uma redução poderia levar a uma diminuição do risco câncer colorretal em homens, 17,9% em alta na Austrália e 12,1% no Norte América. Nossas estimativas referem-se somente a um único fator de risco, mas fatores dietéticos individuais podem não contribuir de forma independente. Outras dietas e fatores não dietéticos, como o consumo de frutas e vegetais, hábito de fumar, história reprodutiva, atividade física e os agentes infecciosos, também podem contribuir ao risco de divergências. Nossos resultados não significam que o consumo de carne deve ser completamente evitados, como parte de uma dieta equilibrada. No entanto, eles apóiam recomendações anteriores para adotar uma dieta caracterizada pela baixa ingestão de carnes vermelhas e processada.

Autor: YOON, H; et al.			Fonte: European Journal of Cancer Prevention	Ano: 2000
Título: Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 04		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Investigar o papel dos alimentos de origem animal, como carne, laticínios e ovos nas fases iniciais da carcinogênese colorretal.	Realizada uma revisão sistemática e metanálise dos estudos epidemio-lógicos que apontavam uma relação entre alimentos de origem animal e o risco para câncer colorretal.	Consumo de alimentos de origem animal como a carne, laticínios e ovos na fase inicial da carcinogênese da neoplasia colorretal.	Nos dez estudos de caso-controle, não houve associação entre o consumo de carne e, em cinco estudos houve um aumento do risco de pólipos adenomatosos com o alto consumo. Três estudos de caso-controle nos EUA analisaram o efeito combinado do consumo de ave e peixe, um estudo encontrou uma associação inversa significativa. Os outros dois estudos, o consumo de peixes/frango foi associado com uma diminuição não estatisticamente significativa de risco de adenoma. Os índices combinados probabilidades sugerem uma associação positiva entre o risco de pólipos colorretal e consumo de carne, e uma associação negativa com o consumo de peixe ou frango combinados. O aumento da proporção entre o consumo de carne vermelha ao consumo de peixe/frango está associada com um aumento no risco de pólipos colorretais. O consumo de produtos lácteos e ovos não tiveram um efeito considerável sobre o desenvolvimento de pólipos colorretais. Quando analisamos efeito do leite de acordo com o tamanho do adenoma (pequenos e grandes) não foi encontrada relação.	Essa revisão sistemática e metanálise sugerem que: (1) carne vermelha, provavelmente, aumenta o risco de pólipos colorretais; (2) não foi encontrada relação com a carne processada, (3) o consumo de peixes e/ou de aves possivelmente diminui o risco de desenvolvimento de pólipos, e aumento da proporção de ingestão de carne vermelha por peixe e/ou aves aumentam o risco; (4) nenhum estudo foi possível para todos os produtos lácteos, e (5) não foi observada associação com o consumo de ovos. Produtos lácteos, ovos e carne processada fornecimento de proporções substanciais de gordura saturada, colesterol e proteínas para dietas ocidentais, não se observou relação significativa com o desenvolvimento de pólipos colorretais. O número relativamente pequeno de estudos realizados em pólipos colorretais torna difícil identificar uma clara associação entre fatores dietéticos identificados e o desenvolvimento do pólipo. Uma identificação de fatores dietéticos, que são particularmente associados às alterações moleculares específicas durante a formação e crescimento do adenoma, que nos permitirá ter uma visão mais clara para a prevenção de carcinogênese colorretal.

Autor: POT, GK; et al			Fonte: Am J Clin Nutr		Ano: 2009
Título: Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial					
Nível de evidência: 2			ESTUDO 05		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão	
Investigar os efeitos de uma intervenção usando óleo de peixe rico e pobre em ácidos graxos na apoptose e mitoses das criptas do cólon como marcadores para risco de câncer colorretal em uma população de pacientes com alto risco, com pólipos colorretais ou colite ulcerativa (UC) inativa, e para controle pacientes saudável .	Trata-se de um estudo multicêntrico randomizado controlado, pacientes com pólipos colorretais, colite ulcerativa inativa, ou não sinais macroscópicos da doença foram recrutados (n=242) e aleatoriamente alocados para aconselhamento dietético (AD) além de receberem 300g de peixe rico em óleo (salmão) por semana (n = 82), 300 g de peixe magro (bacalhau) por semana (n =78), ou único conselho alimentar (n=82). Apoptose e mitose foram medidas em amostras na biópsia de cólon, coletadas antes e após a intervenção (n = 213).	Administração de óleo de peixe rico ou pobre em ácidos graxos como marcadores de câncer de colorretal durante a apoptose e mitoses das criptas do cólon.	Antes do início da intervenção, o peixe era consumido uma média de 1,5 vezes/semana. Dados da avaliação dietética indicaram que o consumo de peixe aumentou 1,4 vezes/ semana no grupo de salmão e de 1,3 vezes/semana no grupo bacalhau durante a intervenção, nenhum aumento nos peixes consumidos foi observado no grupo AD. O consumo de peixe não teve nenhum efeito sobre o número de apoptoses celular por cripta após a intervenção de 6 meses em comparação com o grupo de AD. Da mesma forma, as mudanças no número de mitoses por cripta não foram significativamente diferentes entre os grupos dos peixes e do grupo AD. Participantes em todos os 3 grupos de intervenção apresentaram concentrações semelhantes ômega 3 cadeia longa de ácidos graxos poliinsaturados no sêrum com aumento significativo no grupo de salmão (P<0,0001), mas não no grupo de bacalhau ou no grupo AD comparado com os valores basais.	Para melhor elucidar a associação do consumo de peixes com câncer colorretal, estudos futuros devem também tentar incluir indivíduos que não ingerem peixes ou indivíduos que apresentam um baixo consumo de peixes, apesar de esse ser praticamente um grande desafio. Alternativamente, os estudos observacionais poderiam ser realizados por meio de questionários mais detalhados sobre o consumo de peixes e, especificamente, incluindo os diferentes tipos de peixe e à preparação do peixe, porque isso poderia afetar os possíveis efeitos benéficos dos peixes. Em conclusão, este ensaio clínico randomizado sobre peixe e de marcadores de câncer colorretal mostrou que o consumo de peixe adicional de aproximadamente 1,4 porções de qualquer óleo de peixe rico ou pobre por semana durante 6 meses não altera significativamente as taxas de apoptose e mitose da mucosa do cólon em uma população que ingere peixe.	

Autor: GEELLEN, A. et al.			Fonte: Am J Epidemiol	Ano: 2007
Título: Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 06		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Os autores conduziram uma metanálise de estudos de coorte prospectivos que avaliaram a associação entre o consumo de peixe ou ácido graxo n-3 e incidência ou mortalidade por câncer colorretal.	Nesta metanálise foram selecionados todos os estudos de coorte prospectivos (incluindo estudos caso-controle alinhados e coorte) que examinaram a associação entre o consumo de peixes ou ingestão de ácidos graxos n-3 com a incidência e mortalidade do câncer colorretal.	Avaliaram a associação entre a ingestão de peixe ou ácido graxos n-3 com a incidência e mortalidade do câncer colorretal.	<u>Câncer colorretal e a incidência:</u> Em estudos em que a diferença no consumo de peixe entre a maior e a menor categoria de ingestão foi de sete ou mais vezes por mês, o risco relativo foi de 0,78 (IC 95%: 0,66-0,92), em estudos nos quais esse contraste foi menos, o risco relativo foi de 0,95 (IC 95%: 0.81- 1,11). <u>Câncer de cólon e reto e a incidência:</u> o risco relativo foi 0,87 (IC 95%: 0,74-1,02) para o mais alto em comparação com a categoria mais baixa de consumo de peixe. O risco relativo foi de 0,84 (IC 95%: 0,55-1,29) para o mais alto consumo de peixe em comparação com a categoria mais baixa. <u>Mortalidade por câncer colorretal:</u> O risco relativo para o mais elevado consumo de peixes em comparação com o categoria de menor consumo foi de 1,02 (IC 95%: 0,90-1,16). <u>Ácido graxos n-3:</u> o risco relativo foi 0,91 (IC 95 %: 0,70- 1,19) para a maior categoria ingestão de ácidos graxos n-3 em comparação com a menor.	Nesta meta-análise, encontramos um limite de significância de 12% risco de câncer colorretal inferior para aqueles em maior categoria consumo de peixe em comparação com os da categoria de menor consumo. A associação foi mais pronunciada (um risco inferior a 22%) nos estudos em que a diferença entre a maior e a menor categoria de consumo de peixe foi de pelo menos sete vezes por mês. O risco relativo total do consumo de peixes e o câncer de cólon e também retal foi comparável com o risco relativo para incidência de câncer colorretal. Quanto à mortalidade por câncer colorretal, nenhuma evidência de uma associação com o consumo de peixes foi encontrado. Nenhuma associação inversa significativa foi encontrada para ingestão de ácidos graxos n-3 e a incidência de câncer colorretal a partir dos resultados de poucos estudos. Em conclusão, nossos resultados indicam que o consumo de peixe, e, possivelmente, ingestão de ácido graxos n-3, inibe a carcinogênese colorretal. Em estudos de coorte prospectivo, o consumo de peixes reduz o risco de câncer colorretal, especialmente se o consumo é relativamente grande. Consumo extra de peixe uma vez por semana corresponde a um risco inferior a 4% para câncer colorretal.

CATEGORIA 1 - O CONSUMO DE CARNES E OS FATORES DE RISCO PARA CÂNCER COLORRETAL

A constatação de que o consumo elevado de carne vermelha, mas não de frango ou peixe, pode estar associado com um risco aumentado de câncer de cólon foi primeiramente relatada em estudos prospectivos por Willett e colaboradores em 1990 (NORAT et al., 2005). O consumo de carne tem sido associado à neoplasia colorretal na literatura epidemiológica, no entanto, a força dessa associação e o tipo de carnes envolvidas não são consistentes. Poucos estudos têm avaliado em longo prazo o consumo de carne ou a sua relação entre o consumo de carne e o risco de câncer colorretal (CHAO et al., 2005).

Estudos experimentais e epidemiológicos têm demonstrado uma associação entre a nutrição e os alimentos no risco de câncer colorretal. Evidências científicas têm sido avaliadas e sumarizadas em recomendações por diferentes grupos de especialistas, na qual concluíram que o consumo de carne vermelha está relacionado ao aumento do risco de câncer colorretal. As recomendações gerais do relatório sobre Alimentação e Câncer do WCRF/AICR (2007) aconselham a limitar o consumo de carne vermelha e carne processada.

Na categoria “O consumo de carnes e o risco para câncer colorretal” identificou-se um total de 6 estudos. Apresentaram como delineamento metodológico 3 estudos com metanálise, 2 estudos com revisão sistemática com metanálise e 1 ensaio clínico randomizado controlado. Quanto ao nível de evidência, encaixam-se 5 estudos no nível 1 e 1 estudo no nível de evidência 2.

O estudo **01** trata-se de uma revisão sistemática com metanálise na qual avaliou estudos de coorte prospectivos publicados que continham informações sobre o risco relativo para o câncer colorretal associado ao consumo de carne.

Os resultados deste estudo evidenciaram uma forte associação entre o consumo de todas as carnes e a carne vermelha com o risco de desenvolvimento do câncer colorretal. Ao agruparem os resultados, os autores concluíram que o aumento diário de 100g de toda carne e carne vermelha está associado a um aumento significativo de 12% a 17% para o risco de câncer colorretal. Destaca-se ainda, um aumento significativo de 49% de risco quando há um aumento diário de 25g de carne processada.

No estudo **02** foi realizada uma metanálise para avaliar a associação entre consumo de carne vermelha e carne processada com a incidência da mortalidade no câncer de cólon, reto e colorretal.

Os achados nesta metanálise envolvendo, aproximadamente, 8000 casos dos 19 estudos prospectivos demonstraram associações consistentes entre o alto consumo de carne vermelha e carne processada com um risco elevado para o câncer colorretal.

Neste estudo calcularam-se os riscos pelas regiões anatômicas como o cólon, reto e a junção colorretal. Encontraram uma associação positiva com o consumo de carne processada para o risco de câncer de cólon distal do que para o cólon proximal.

O alto consumo de carne vermelha e carne processada foi associado com o aumento do risco para câncer no cólon e reto, embora a associação da carne vermelha foi mais pronunciada para o câncer retal. O consumo de carne processada teve uma associação positiva forte para o câncer no cólon distal do que para o câncer no cólon proximal.

Os tumores do lado direito são classificados como de origem proximal à flexura esplênica (ceco, cólon ascendente, cólon transverso), considerando os tumores surgem no lado esquerdo como de origem distal a flexura esplênica (cólon descendente, cólon sigmóide e reto). Existem várias diferenças entre o cólon direito e esquerdo que podem predispor aos tumores originários destes locais a desenvolver-se através de vias diferenciadas. (IACOPETTA, 2002).

Num estudo prospectivo realizado por Larsson et al., (2005) teve a oportunidade de avaliar o risco de câncer colorretal e o consumo de sangue proveniente da carne vermelha, rica em ferro heme. Foi encontrada uma associação significativa de 26% para aumento do risco de câncer no cólon distal e reto.

No estudo **02** também foi realizada uma metanálise para dose-resposta na qual estimaram que o risco relativo para o câncer colorretal com um aumento no consumo de carne vermelha em 120 gramas/dia foi de 1,28 (95% CI: 1,18-1,39), sem heterogeneidade entre os estudos. A síntese do risco relativo estimado para câncer colorretal para um aumento no consumo de carne processada em 30 gramas/dia foi 1,09 (95% CI: 1,05-1,13), sem heterogeneidade entre os estudos.

No estudo **03** os autores realizaram uma metanálise para averiguar o consumo de carne e o risco para o desenvolvimento do câncer colorretal. Foi estimada através da metanálise a dose-resposta para o risco de câncer colorretal de acordo com o que se segue:

Para a dose-resposta do total de carne consumida identificaram entre os 18 estudos incluídos, somente 4 estudos caso-controle e 1 estudo coorte que reportaram a exposição em gramas por dia. Para os estudos caso-controle o intervalo inter-quantil médio de consumo foi de 126 gramas/dia e, quando foi feito um redimensionamento encontraram resultados

ligeiramente inferior, 114 gramas/dia. Nos estudos de coorte os intervalos médios foram de 100 gramas/dia e de 94 gramas/dia, respectivamente. O risco relativo estimado quando associado ao consumo de 120 gramas/dia do total de carne comparada ao não consumo foi de 1,12 (95% CI: 0,98–1,30).

Enquanto que, para a metanálise da dose-resposta para carne vermelha o intervalo inter-quantil médio consumido foi de 116 gramas/dia nos 3 estudos coorte que reportaram o consumo em gramas/dia e 101 gramas/dia para os demais estudos de coorte na qual foi estimado o consumo pelo redimensionamento. Nestes 3 estudos caso-controle, que relataram a ingestão em gramas/dia tiveram o intervalo inter-quantil a mesma média, bem como os estudos caso-controle restantes, após redimensionamento (93 gramas/dia). O risco estimado associado ao consumo de 120 gramas/dia de carne vermelha comparado ao não consumo foi de 1,24 (95% CI: 1.08–1.41).

A metanálise da dose-resposta para a carne processada, o consumo médio foi de 39 gramas/dia para 3 estudos que relataram a ingestão de 34 gramas/dia quando estes redimensionados. Para os estudos de coorte a média de gramas foi de 60 gramas/dia e 30 gramas/dia, respectivamente. O risco relativo estimado para o consumo de carne processada em 30 gramas/dia comparados com o não consumo foi de 1,36 (95% CI: 1,15–1,61).

No estudo **04** foi realizada uma revisão sistemática com metanálise dos estudos epidemiológicos que relacionavam os alimentos de origem animal com o risco de câncer colorretal. Resultou que os índices combinados da probabilidade apontaram a uma associação positiva entre o consumo de carne com o risco de desenvolvimentos de pólipos colorretais, enquanto que houve uma associação negativa entre o consumo de peixe ou frango. O consumo de produtos lácteos e ovos não resultaram num efeito considerável sobre o desenvolvimento dos pólipos colorretais.

O estudo **01** aborda a ampla definição utilizada para “carne” que incluem carne vermelha, cordeiro, carne, porco e carne processada como salsichas, hambúrgueres, presunto, bacon entre outros produtos. Com respeito ao estudo **02**, este relata que a falta de definição de “carne”, classificação e tempo de consumo e exposição dos estudos avaliados nesta metanálise tornou-se uma limitação durante a análise dos resultados.

Por outro lado, os autores apontaram estudo **03** que não houve um consenso e distinção entre os demais pesquisadores ao definirem “carne”, pois consideraram “total de carne” como carne fresca e processada. Além disso, alguns autores reportaram peixes e ovos juntamente com carne. Embora carne vermelha fosse definida como carne fresca, porco ou

cordeiro. Neste estudo **03**, a definição quanto a exposição também variou entre os demais estudos. Identificou que na maioria dos estudos composto por esta metanálise, total de carne (ou simplesmente chamada de carne) incluíram carne vermelha e branca como todas as fontes, enquanto outros estudos apenas consideraram carne fresca. Em alguns estudos, carne vermelha foi definida como a ingestão de carne, vitela, porco, carneiro e cordeiro consumidos frescos, enquanto que para outros, carne vermelha processada foi incluída como parte do grupo carne vermelha.

Para a análise dos dados, o estudo **03** adotou como definição para carne processada como os seguintes alimentos: presunto, presunto defumado, bacon defumado ou curado, salsichas, carnes defumadas ou curadas, salames, carne e produtos de carnes manufaturadas com nitritos. Também considerou carnes embutidas e sofisticadas equivalentes a carnes processadas.

O estudo **04** não menciona nenhum critério para definição de “carne” e não aponta esses dados durante a metanálise.

Houve uma divergência nos estudos analisados por estas metanálises, pois não abordaram as definições, tempo de consumo e exposição de forma padronizada, limitando assim a realização e compreensão dos dados ao aplicarem métodos estatísticos.

O estudo **05** trata-se de uma investigação sobre os efeitos da intervenção administrando óleo de peixe com uma composição enriquecida ou empobrecida na apoptose e mitoses das criptas do cólon como marcadores para o risco de câncer colorretal numa população de pacientes com alto risco, com pólipos colorretais ou colite ulcerativa inativa e, uma população saudável para o controle da pesquisa. Sendo assim, desenvolveu-se um estudo multicêntrico, randomizado, de intervenção controlada e população selecionada e alocada aleatoriamente para os aconselhamentos dietéticos, além de receberem 300 gramas/semana de peixe rico em óleo (neste caso, o salmão) e 300 gramas/semana de peixe pobre em óleo (bacalhau).

Este estudo não sustenta a hipótese que o consumo adicional de peixe num período acima de seis meses altera o número de mitoses e apoptose das células do cólon ou de distribuição das células mitóticas nas criptas. Além do mais, nenhuma diferença marcante foi encontrada entre óleo de peixe rico e pobre.

No estudo **06**, os autores conduziram uma metanálise nos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a associação entre o consumo de peixe ou ácido graxo n-3 com a incidência ou mortalidade por câncer colorretal. A metanálise para o risco estimado para a

incidência do câncer colorretal quando comparada a mais alta e a mais baixa categoria de consumo de peixe foi utilizado 14 estudos de coorte. A análise resultou num risco relativo de 0,88 (95% CI: 0,78-1,00) para a mais alta categoria quando comparada a mais baixa categoria no consumo de peixe. Para o consumo de peixe e a mortalidade por câncer colorretal o risco relativo foi de 1,02 (95% CI: 0,90-1,16) quando comparada a mais alta a mais baixa categoria de consumo de peixe. No que se refere a metanálise do risco estimado para a incidência do câncer colorretal quando comparado com a mais alta e a mais baixa categoria de ingestão de ácido graxo n-3 encontraram esses dados em 3 estudos coorte. O risco relativo foi de 0,91 (95% CI: 0,70-1,19) para a mais alta categoria quando comparada a mais baixa categoria de ingestão de ácido graxo n-3. Os resultados deste estudo indicam que o consumo de peixe e, possivelmente, a ingestão de ácidos graxos n-3, inibem a carcinogênese colorretal.

Deve-se enfatizar que os pesquisadores dos estudos **01** e **02** nas recentes metanálises encontraram associações de que a ingestão de carne vermelha está associada de 28% a 35% no aumento do risco para câncer colorretal, enquanto que a carne processada está associada com o risco elevado de 20% a 49%.

Quando se comparam os valores encontrados do risco relativo para o consumo da carne vermelha e carne processada nos estudos **02** e **03**, nota-se que há uma sutil inversão. O estudo **02** aponta um risco relativo maior que o estudo **03**, quando refere-se ao consumo de carne vermelha. No entanto, o estudo **03** mostra que o risco relativo para o consumo de carne processada apresenta-se mais elevado do que no estudo **02**.

Em suma as metanálises **01**, **02**, **03** e **04** encontraram fortes evidências ao relacionarem o consumo de carne, total, vermelha e processada com o aumento no risco para o desenvolvimento de pólipos e neoplasia colorretal. Enquanto que, os estudos **05** e **06** apontaram para um possível efeito protetor e, não um fator de risco, o consumo de peixes e ácidos graxos n-3 em inibir a carcinogênese colorretal.

Em concordância com os estudos anteriores discutidos nesta revisão integrativa, os autores encontraram a carne vermelha, a carne processada e o total de carne consumida como fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos e câncer colorretal. Não houve estudo que indicasse a ingestão de frango e peixe como fatores de risco e, sim os autores aconselham-se a substituição da carne vermelha pela carne branca.

Na perspectiva de esclarecer a potencial associação entre a ingestão de gordura animal e câncer colorretal, foi conduzida uma metanálise de estudos prospectivos e coorte. Nesta metanálise Alexander et al. (2009) não encontrou associações positivas entre o consumo de

gordura de origem animal e o câncer colorretal. Especificamente, não houve associações entre a categoria de maior consumo de gordura animal e o câncer colorretal. Assim os autores concluem que similar as numerosas avaliações epidemiológicos sobre a gordura dietética e constituintes específicos desta ingesta, esta metanálise não apóia a associação independente entre o consumo de gordura animal e a carcinogênese colorretal. Contudo, não está claro se os padrões de associações variam de acordo com os fatores tais como localização anatômica do tumor colorretal, modelos de consumo de acordo com diferenças internacionais e/ou culturais, ou fontes específicas de gordura animal.

Os mecanismos bioquímicos e modelos genéticos na qual o alto consumo de carne vermelha e processada pode aumentar o risco de câncer colorretal têm sido discutidos em numerosos estudos. Nestes incluem a formação de agentes carcinogênicos dos produtos da carne tais como componentes nitrosos, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. Este mesmo efeito não foi observado na carne branca, como aves e peixes (BINGHAM, 1999).

A carne vermelha contém uma alta concentração de ferro heme do que a carne branca. O heme presente na dieta induz a citotoxicidade fecal e a hiperproliferação epitelial na mucosa do cólon em ratos (SESINK, et al., 1999). A ingestão de carne vermelha e suplementação de ferro heme têm demonstrado um aumento na concentração fecal de compostos nitrosos, e muitos destes são potentes agentes cancerígenos. A associação positiva com o consumo de carne processada pode ser em parte devido aos compostos nitrosos já presente na carne. Os compostos nitrosos são agentes alcalinos capazes de reagir com o DNA dos tecidos alvos para alterar suas bases e poderá, portanto, potencialmente iniciar a carcinogênese (SAFFHILL; MARGISON; O'CONNOR, 1985 ⁴apud CROSS; SINHA, 2004).

Compostos nitrosos estão entre os mais poderosos agentes cancerígenos químicos, mesmo em pequenas quantidades no corpo humano devem ser considerados. A carcinogenicidade dos compostos nitrosos foram testadas em 39 espécies animais diferenciadas, incluindo 6 espécies de primatas (CROSS; SINHA, 2004).

Os compostos nitrosos são potentes cancerígenos, e incluem também as nitrosaminas que necessitam de ativação metabólica para serem convertidos a uma forma cancerígena. Desta mesma formas as aminas heterocíclicas são classificadas como mutagênicas e

⁴ Obra não consultada na íntegra:

SAFFHILL R, MARGISON GP, O'CONNOR PJ. Mechanisms of carcinogenesis induced by alkylating agents. *Biochim Biophys Acta*. 823:111–145, 1985.

cancerígenas. Estes e outros compostos presentes na carne (sais, nitratos, nitritos, ferro, gordura saturada, estradiol) indicam o aumento da síntese de DNA e a proliferação celular, aumento semelhante a fatores de crescimento a insulina, hormônio que afeta o metabolismo e promove danos aos radicais livres, além de produzir aminas heterocíclicas que podem promover o desenvolvimento do câncer (GENKINGER; KOUSHIK, 2007).

Somado a isto, estudos realizados por Bingham et al., (1996) encontraram evidências do aumento de compostos nitrosos e nitrito nas produções fecais quando o consumo de carne vermelha é aumentada linearmente sugerindo que a carne pode aumentar a nitrosação endógena fecal através de elevados níveis de aminas e nitritos fecais no cólon. O aumento de compostos nitrosos endógenos produzidos pela carne vermelha no cólon é rápido, ocorrendo em poucos dias após a mudança da dieta, sendo estes encontrados quase exclusivamente em alimentos contendo nitritos ou que tenham sido expostos ao óxido de nitrogênio, como as carnes processadas.

As aminas heterocíclicas são formadas durante as reações com alta temperatura entre a creatina e creatinina (encontradas no músculo da carne), aminoácido e açúcares (JAGERSTAD⁵, 1991 apud CROSS; SINHA, 2004). A formação das aminas heterocíclicas aumenta com a temperatura e a duração da cocção e, depende do tipo de carne e método de cocção utilizado (CROSS; SINHA, 2004).

A carne cozida em alta temperatura também contém outros potentes agentes mutagênicos e cancerígenos na forma de aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. O risco para câncer sobreposto aos humanos acerca destas substâncias depende da extensão na qual estes componentes são ativados pelas enzimas metabólicas (CROSS; SINHA, 2004).

A associação entre o consumo de carne e o câncer é usualmente atribuída a formação de aminas heterocíclicas na carne quando esta é cozida. A carne também altera o metabolismo do nitrogênio e aumenta a produção de promotores endógenos e substâncias cancerígenas (BINGHAM, 1999).

Neste sentido as aminas heterocíclicas demonstraram-se altamente mutagênicas, estas são formadas na superfície da carne quando diretamente cozinhada na chama ou em altas temperaturas. As aminas heterocíclicas requerem ativação metabólica para a função

⁵ Obra não consultada na íntegra:

JAGERSTAD, M.; et al. Formation of heterocyclic amines using model systems. **Mutat Res.** 259:219 –233, 1991.

mutagênica, e polimorfismo genético para estas enzimas mostram uma interação com o consumo de carne e modifica o risco para câncer colorretal (CHEN, et al., 1998).

No que diz respeito aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos existem mais de 100 tipos, no entanto o conhecimento extensivo está disponível para um dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos carcinogênico, o benzopireno. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são formados quando ocorre a combustão incompleta dos materiais orgânicos (pirólise). O ato de grelhar a carne diretamente na chama do fogo resulta em sucos de gordura e sangue pingando neste fogo quente, que por sua vez, produzirá uma fumaça contendo um grande número de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, como o benzopireno, que irão aderir a superfície do alimento. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são encontrados principalmente em carnes grelhadas, grelhadas com carvão e defumadas (MAANEN, 1994⁶apud CROSS; SINHA, 2004). Dependendo dos fatores individuais, o consumo total de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos pode variar entre 25 a 300 µg/dia (KOK; MAANEN, 2000).

Nota-se que a exposição aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos assim como o metabolismo destes compostos e sua carcinogenicidade tem demonstrado que, seus metabólitos reativos também podem ser formados no cólon. A circulação enterohepática destes compostos tem sido reportada em vários estudos em animais, porém não tem sido confirmada nos estudos em humanos. No que diz respeito à exposição ao benzopireno foi encontrado para induzir vários efeitos genotóxicos nas células do cólon (KOK; MAANEN, 2000). A fim de serem excretados, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos devem ser metabolizados e, é durante este processo de desintoxicação que metabólitos reativos são formados que são capazes de causarem danos ao DNA (CROSS; SINHA, 2004).

Quanto aos fatores protetores pesquisados nesta revisão integrativa encontram-se sobre o nível sérico de ácido graxo n-3 poderia ser utilizado como um marcador para o consumo de peixe, pois supõe ser um dos componentes mais benéficos do peixe, além da vitamina D e selênio (POT, et al., 2007).

Outro potencial efeito benéfico da suplementação por ácido graxo n-3 é sua ação sobre a caquexia. Caquexia é um grande déficit de massa magra que não é possível de se corrigir com o aumento do consumo de energia. Pacientes que consumiram o suplemento que

⁶ Obra não consultada na íntegra:

MAANEN JM, et al. Formation of aromatic DNA adducts in white blood cells in relation to urinary excretion of 1-hydroxypyrene during consumption of grilled meat. **Carcinogenesis**. 15:2263–2268, 1994.

continha energia e proteína, porém não havia ácido graxo n-3, não apresentaram ganho de peso (HARDMAN, 2004).

Os ácidos graxos n-3 são importantes componentes presente na membrana das células, possivelmente tem efeitos inflamatórios e inibe o crescimento de múltiplos tipos de células tumorais.

Os ácidos graxos n-3 apresentam mecanismos que podem modificar o processo da carcinogênese, sendo estes os propostos: supressão da biossíntese dos eicosanóides derivados do ácido araquidônico, na qual resulta em alteração da resposta imunológica às células cancerígenas e modulação da inflamação; impacto na proliferação celular, na apoptose, na disseminação de metástases e na angiogênese; influência na atividade do fator de transcrição nuclear, na expressão gênica e nas vias de transdução de sinais, levando a mudanças no metabolismo celular, crescimento e diferenciação das células; modificação no metabolismo do estrogênio, que ocasiona menor estímulo ao crescimento de células hormônio dependentes; aumento ou diminuição da produção de radicais livres; e envolvimento em mecanismos diretamente relacionados à sensibilidade à insulina e à fluidez das membranas (CARMO; CORREIA, 2009).

Durante o desenvolvimento do câncer, a renovação celular, diferenciação e apoptose estão comprometidas. Muitos fatores influenciam a indução tumoral e o crescimento de câncer no cólon, incluindo uma série de citocinas, fatores de crescimento, genotoxicidade e estresse oxidativo. Os ácidos graxos n-3 poliinsaturados são capazes de influenciar a carcinogênese no cólon causando alterações em suas expressões enzimáticas e / ou atividade e, portanto, na concentração de subprodutos ou através da modulação dos níveis disponíveis de precursores para vias biossintéticas (ROYNETTE et al., 2004).

Potencialmente, outro efeito protetor presente no selênio, que é um elemento não-metálico necessário para a produção de enzimas fundamentais na neutralização de radicais livres e na proteção contra a peroxidação lipídica de membranas celulares e subcelulares. O selênio age em sinergismo com a vitamina E, em sua função antioxidante. Também encontra-se envolvido na síntese da enzima que retira o iodo da molécula T4, transformando-o na forma mais ativa, o T3. Além dessas funções vitais, seleno-proteínas presente nas células dos mamíferos são importantes na formação do esperma, no funcionamento da próstata e da função imunológica normal, particularmente da imunidade mediada por células (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

O selênio está disponível em boa quantidade nos alimentos como aipo, alho, atum, brócolis, cebola, cereais integrais, cogumelos, farelos de trigo, fígado, frango, frutos do mar, gema de ovo, germe de trigo, leite, pepino e repolho. A castanha do Pará apresenta altos níveis de selênio (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Alguns estudos têm demonstrado que o selênio protege os compostos orgânicos intracelulares contra a luz ultravioleta, fenômeno envolvido na carcinogênese do câncer de pele. Tem sido sugerido que o selênio tem potencial quimioprevenção da neoplasia colorretal (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Sabe-se que ácido ascórbico, componentes do chá verde e alho são potentes inibidores da nitrosação e podem desempenhar um papel protetor contra os efeitos cancerígenos dos compostos nitrosos (KOK; MAANEN, 2000).

O ácido ascórbico em concentrações elevada é, preferencialmente, tóxico a células cancerígenas. Há algumas evidências que altas doses de vitamina C, mesmo múltiplas doses oral divididas ou intravenosa, tem um efeito benéfico sobre a terapia antineoplásica (DONALDSON, 2004).

O chá verde contém múltiplos polifenóis conhecidos como catequinas, que incluem epigallocatequina-3-galato (EGCG), epigallocatequina (EGC) e epicatequina-3-galato (ECG). Na preparação do chá preto, as catequinas são oxidadas, destruindo qualquer efeito benéfico. Vários mecanismos das atividades anticâncer das catequinas tem sido postulados, mas nenhum aparenta ser para todos os cânceres (JANKUN; SELMAN; SWIERCZ, 1997).

Os compostos organosulfurados do alho tem sido testado em múltiplas células do organismo almejando resultados relacionados com a prevenção e tratamento para o câncer em humanos. Muitos estudos demonstram algum efeito na modulação do metabolismo carcinogênico, inibição da progressão do ciclo celular, indução da apoptose e inibição da angiogênese. Muitos destes efeitos envolvem a célula neoplásica, entretanto, nenhum efeito é observado em células normais na maioria das funções, como por exemplo, na apoptose. Múltiplas células tumorais de linhagem do cólon e não-cólon foram inibidas pelo sulfeto de dialil ou dissulfeto de dialil. No entanto, o mecanismo deste efeito não está claro (ALPERS, 2009).

O sulfeto de dialil, presente no alho, inibe as induções experimentais na formação de células tumorais no cólon. Embora não completamente compreendido, experimentos com dissulfeto de dialil sugerem o bloqueio na fase G2 e M na progressão do ciclo celular e, na

indução a apoptose (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

CATEGORIA 2 - ÁCIDO FÓLICO, FIBRAS, α -TOCOFEROL E β -CAROTENO E OS FATORES DE RISCO PARA CÂNCER COLORRETAL

Autor: BRUCE, WR et al		Fonte: British Journal of Cancer		Ano: 2005
Título: A pilot randomised controlled trial to reduce colorectal cancer risk markers associated with B-vitamin deficiency, insulin resistance and colonic inflammation				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 07		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliar se os suplementos alimentares de óleo de peixe (ácido graxos n-3), ácido fólico e cálcio reduziram o risco de marcadores por deficiência de vitamina B, a resistência à insulina e inflamação do cólon e o risco para câncer.	Ensaio clínico randomizado controlado, na qual foram randomizados 50 para grupo de tratamento e 48 para grupo controle. A intervenção foi suplementação de 1mg de ácido fólico 3x/dia, 2g de óleo de peixe 3x/dia e 500mg de cálcio 3x/dia por 149 dias (tempo médio).	Deficiência em vitamina B e resistência à insulina. Efeito protetor dos suplementos alimentares como óleo de peixe (ácido graxos n-3), ácido fólico e cálcio.	Quase metade das pessoas afirmou que tomou a multivitaminas, incluindo vitamina B. Eles tinham uma concentração 53% maior de vitamina B12 e uma concentração de 23% mais baixa de homocisteína e, possivelmente, mais baixas de ácidos graxos livres. Quase 1/4 tinha anteriormente utilizados suplementos de cálcio, em todos os casos com menor dosagem do que o utilizado nesta intervenção. Eles tinham 30% mais elevados de vitamina B12 e homocisteína talvez menor, possivelmente porque estes indivíduos eram mais propensos a tomar multivitaminas rigorosamente. Uma pequena fração já tinha utilizado aspirina, de forma intermitente ou em dose baixa (média <100 mg/dia). Uso prévio de aspirina foi, possivelmente associado com um aumento de livre ácidos graxos. A correlação mais clara que houve foi entre a glicose e a insulina, triacilglicerol e os ácidos graxos, vitamina B12 e a tiamina, e índice de massa corporal e proteína C reativa. A vitamina B12 foi associada com a diminuição da homocisteína e a tiamina com a baixa insulina. Não houve associação entre calprotectina fecal e proteína C-reativa.	A intervenção testada neste estudo não foi muito eficaz na redução dos marcadores. No entanto, uma análise dos resultados sugere várias melhorias possíveis: (1) vitaminas B6 e B12 podem ser adicionadas a ácido fólico para um aumento da quantidade de doador de metil, uma redução de homocisteína e, possivelmente, uma redução da proteína C-reativa. (2) Tiamina pode ser adicionada ao n-3 ácidos graxos para a redução dos marcadores de insulina resistentes. (3) Estudos com animais poderiam ser iniciadas para identificar os componentes dietéticos que agem como emolientes no cólon e reduzir a inflamação do cólon. Essas possibilidades nos fazem otimistas que as combinações de aditivos alimentares serão identificadas na redução significativa dos marcadores de risco de câncer de cólon, podendo posteriormente ser mostrado para reduzir o processo de carcinogênese e incidência de câncer.

Autor: JASZEWSKI, R et al.			Fonte: World J Gastroenterol	Ano: 2008
Título: Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 08		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
O principal objetivo deste estudo é quimioprevenção para determinar se a suplementação de ácido fólico durante 3 anos irá reduzir a recorrência de adenomas colorretais, que são os precursores do câncer colorretal.	Ensaio clínico controlado duplo-cego, testaram a quimioprevenção em pacientes que receberam um comprimido de 5 mg de ácido fólico ou placebo por 3 anos.	Carência de ácido fólico no organismo como um fator de risco para câncer colorretal.	Na pós-randomização, não houve diferença estatística nos níveis séricos de ácido fólico entre os dois grupos. Nos 3 anos de seguimento, os pacientes no grupo do ácido fólico apresentaram um número significativamente menor de adenomas por paciente com uma taxa de risco 64% menor, comparado ao grupo placebo. A recorrência de adenoma neste período foi duas vezes maior no grupo do placebo, em comparação ao grupo do ácido fólico. Não houve diferença significativa na recorrência de pólipos hiperplásicos entre os grupos. A suplementação com ácido fólico causou uma significativa redução na recorrência de adenomas em pacientes com adenoma avançado (adenoma grandes > 1 cm ou adenoma com componente viloso ou alto grau de displasia), em comparação com o grupo placebo. Pacientes abaixo 70 anos de idade e aqueles com adenomas no lado esquerdo ou adenomas avançados que responderam melhor a suplementação com ácido fólico.	Embora as razões para estas questões controversas não são totalmente compreendidas, uma possibilidade poderia ser atribuída ao duplo efeito modulador de ácido fólico na carcinogênese. Tem sido demonstrado que no momento a dose de intervenção tem um efeito promotor sobre a progressão de neoplasias estabelecidas, quando se poderia ter um efeito quimiopreventivo se dado em condições pré-malignas. Dados do nosso ensaio clínico apoia claramente um papel quimiopreventivo de ácido fólico já que a suplementação dessa vitamina durante 3 anos inibe a recorrência de adenomas do cólon. Mais importante ainda, em nenhum dos pacientes do grupo de tratamento foram encontrada adenomas histologicamente agressivos ou carcinoma na endoscopia final. O estudo concluiu que o ácido fólico é um agente quimiopreventivo eficaz para adenomas colorretais e, mais especificamente para essa categoria de adenomas que se acredita possuírem o maior risco de progressão do câncer.

Autor: COLE, BF et al			Fonte: JAMA		Ano: 2007
Título: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial					
Nível de evidência: 2			ESTUDO 09		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão	
Para avaliar o efeito de quimiopreventivo dos folatos nos seres humanos, realizamos um estudo randomizado da suplementação de ácido fólico, com e sem aspirina, para a prevenção de novos adenomas colorretais em pessoas com história recente destas lesões.	Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego em fase 3. Foram randomizados 505 participantes para grupo o placebo e 516 participantes para o grupo experimental com ingestão de 1 mg /dia de ácido fólico (com ou sem aspirina). Um total de 987 participantes (96,7%) foram submetidos a um acompanhamento colonoscopia até pelo menos 1 ano após randomização durante primeiro intervalo de seguimento.	Carência de suplementos de ácido fólico no desenvolvimento de adenomas colorretais, além de avaliar o efeito quimiopreventivo desta suplementação.	No primeiro intervalo da continuação, adenomas ocorreram em 206 participantes no grupo placebo e 221 participantes do grupo ácido fólico. No segundo intervalo seguimento, os adenomas ocorreram em 113 participantes do grupo placebo e 127 participantes no grupo do ácido fólico. Não encontraram interação significativa entre o ácido fólico e tratamento randomizado com aspirina. Tratamento randomizado com aspirina não modificou significativamente o efeito do ácido fólico em adenomas avançados no primeiro intervalo do seguimento. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre a atribuição de ácido fólico e riscos de morte por câncer colorretal, infarto do miocárdio revascularização do miocárdio, coronárias, ou acidente vascular cerebral. A maior taxa de câncer não-colorretais foi observada entre os participantes atribuídos ao grupo de ácido fólico. Esta diferença foi devido a um excesso de câncer próstata, com 24 casos no grupo ácido fólico e 9 casos em no grupo placebo.	Neste ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado por placebo, temos verificado que a suplementação com ácido fólico não diminuiu o risco de ocorrência de adenoma entre os participantes com uma recente história de adenomas. Não houve evidência do benefício, mesmo entre os subgrupos que possam ser considerados sensíveis aos efeitos da quimioprevenção por folatos, tais como aqueles participantes com status de referência baixo em folato, os participantes que bebiam álcool e fumantes. Na verdade, houve uma sugestão de um aumento no risco para lesões avançadas e na multiplicidade de adenomas naqueles participantes randomizados para o grupo de ácido fólico, sendo que está informação pode estar equivocada e requer estudos aprofundados.	

Autor: JACOBS, ET et al.		Fonte: Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention		Ano:2002
Título: Intake of supplemental and total fiber and risk of colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber trial				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 10		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Determinar se o consumo de fibra total e suplementar se relaciona com a recorrência de adenoma colorretal na população afetada do ensaio Wheat Bran Fiber (fibra do farelo de trigo).	Ensaio clínico randomizado duplo cego fase 3, delineado para testar se o suplemento de alto farelo de trigo (13,5g/dia) poderia diminuir o risco da recorrência de pólipos adenomatosos quando comparados com um grupo recebendo um suplemento baixo em fibras (2g/dia). Questionário de Frequência Alimentar do Arizona, previamente validado, foi administrado no primeiro e terceiro ano do ensaio.	Averiguar a influência de uma dieta pobre em fibras aumentará o risco de recorrência de pólipos adenomatosos.	Não houve diferenças na ingestão de fibra dietética de referência entre dois grupos em todo ensaio. Para complementar ingestão de fibras ao longo do curso do estudo, o grupo de baixa fibra consumiu uma média de 1,5 g / dia, enquanto o grupo de alta fibra consumida uma média de 9,6 g / dia. Semelhante a fibra suplementar, o consumo de fibra total entre os dois grupos foi significativamente diferente. Não houve diferença significativa nos resultados globais mostrados quando os nutrientes energéticos ajustados foram usados, nem a inclusão das variáveis para o uso regular de aspirina por 10 anos, número de anos de estudo, o cigarro o consumo de álcool, ingestão de gordura total, ou o tamanho e a localização dos pólipos basal. Além disso, quando se comparam os participantes, cuja dieta ingestão de fibra ou tinham diminuído ou acrescido de 2g/dia com aqueles cujo consumo manteve-se estável durante todo o ensaio, não houve efeito da ingestão de fibras na reincidência. Finalmente, não houve efeito da suplementação ou fibra total na recorrência de adenomas múltiplos ou avançado.	Apesar de uma grande variação no consumo de fibra de cereais, não foi encontrada associação entre o consumo relatado de uma fibra suplementar ou total e recorrência de adenoma no estudo sobre farelo de trigo. Ajuste para potenciais variáveis de confusão como a história de adenomas prévia, pólipos idade, número de colonoscopias, gênero e referência característica não alterou os resultados. Esses dados, portanto, fornece novas provas que indicam que a suplementação de fibra com um suplemento de farelo de trigo não protege contra recorrência adenoma colorretal.

Autor: JOHNSON, SK et al.		Fonte: British Journal of Nutrition		Ano:2006
Título: Lupin kernel fibre foods improve bowel function and beneficially modify some putative faecal risk factors for colon cancer in men				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 11		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Comparar o efeito de uma dieta rica em fibras incorporando fibra do tremoço com uma dieta com baixo teor de fibras sem tremoço nas funções intestinais e fecais e fatores de risco putativo para câncer de cólon em homens saudáveis.	Estudo de intervenção dietética, simples cego, randomizado, transversal, em indivíduos saudáveis por 28 dias.	Consequências de uma dieta com baixo teor de fibras versus alto teor de fibras do tipo tremoço na função intestinal em homens saudáveis.	Observou-se um aumento do teor de umidade das fezes e as provas de fermentação do cólon (gases, a produção de ácidos graxos cadeia pequena) no estudo. Estas observações sugerem que a melhoria função intestinal foi o resultado de uma combinação do aumento biomassa fecal devido à fermentação de fibras e a forte ligação da água pelas fibras residuais. Tem sido sugerido, com base nos dados epidemiológicos, que, quando o peso das fezes é superior a 200g/dia, risco de câncer de cólon se torna baixo. Foi observado que a adição de fibra de tremoço à dieta resultou em um aumento no peso médio das fezes de baixo (172g/dia) acima (208g/dia). Observaram que a atividade de β-glucuronidase durante a dieta com tremoço foi menor do que essa atividade durante a dieta controle. A constatação atual sugere a possibilidade de uma redução do risco de câncer cólon, mas a relevância para fisiologia do intestino para uma pequena queda nessa atividade é presentemente desconhecidas. A redução na atividade da β-glucuronidase foi semelhante ao relatado em estudos utilizando trigo integrais (McIntosh et al. 2003) e centeio (Grasten et al. 2000).	Apresenta a primeira evidência que o consumo de fibra de tremoço por homens saudáveis pode beneficiar a função intestinal e os parâmetros fecais relacionados com o risco de câncer de cólon. Os resultados dão suporte ao argumento que este ingrediente da fibra alimentar tem um papel a desempenhar na manutenção de um intestino saudável.

Autor: ALBANES, D et al.			Fonte: Cancer Causes and Control		Ano: 2000
Título: Effects of supplemental α -tocopherol and β -carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland)					
Nível de evidência: 2		ESTUDO 12			
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão	
Reportar os efeitos da suplementação pelo α -tocoferol e β -caroteno na incidência e mortalidade pelo câncer colorretal após uma média de 6 anos de suplementação, incluindo análise exploratória de possíveis interações com outras exposições relevantes.	Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego entre 29.133 homens fumantes na qual receberam 50mg de α -tocoferol, 20mg de β -caroteno, ambos os suplementos ou placebo diariamente por 5-8 anos.	Os efeitos da suplementação pelo α -tocoferol e β -caroteno na incidência e mortalidade pelo câncer de colorretal.	Durante o estudo, 135 homens foram diagnosticados com incidentes de câncer colorretal: 29 no grupo α -tocoferol, 30 no grupo α -tocoferol mais β -caroteno, 39 no grupo β -caroteno, e 37 no grupo placebo. Não houve interação entre o α -tocoferol e β -caroteno intervenções. Incidência cumulativa de câncer colorretal permaneceu baixa durante a maior parte do estudo entre os que receberam α -tocoferol do que entre aqueles que não receberam suplementação, especialmente após 2 anos de suplementação. No final do estudo a incidência de câncer colorretal, embora não difere estatisticamente significativa, era 22% menor entre aqueles que receberam α -tocoferol em comparação com aqueles não. As distribuições de intervenções nos grupos por local e estágio não diferiram significativamente pelo teste qui-quadrado. A mortalidade por câncer colorretal foi similar nos braços do estudo α -tocoferol e não α -tocoferol (RR=0,92; CI 0,51±1,64), bem como nos braços do estudos com β -caroteno e não β -caroteno (RR=1,01; CI 0,56 ±1,79). Nenhum suplemento afetou o tempo de sobrevida de câncer colorretal.	Não foi estatisticamente significativa a redução de 22% na incidência de câncer colorretal em resposta a suplementação diária com 50 mg de α -tocoferol numa média de 6 anos. Suplementação de β -caroteno não teve efeito sobre a incidência de câncer no intestino grosso, e nem os nutrientes afetaram mortalidade ou tempo sobrevivência por câncer colorretal. Não foi estatisticamente significativa a baixa prevalência (35%) de pólipos encontrados após 4 anos entre os que receberam as duas vitaminas e dado ao alto suplemento de fibras. Embora a prevenção do câncer colorretal pela vitamina E não foi a primeira hipótese no estudo, os achados secundários presentes sugerem que tais benefícios pode ter sido observado. β -caroteno não teve aparentemente efeito preventivo no câncer colorretal. Outros estudos de larga escala da vitamina E podem ajudar a definir o verdadeiro papel desta vitamina na prevenção do câncer colorretal. Não houve associações estatisticamente significantes entre o risco de câncer colorretal e a dieta básica ou β -caroteno sérico, vitamina E ou α -tocoferol sérico ajustados pela idade média, índice de massa corporal e grupo de intervenção.	

CATEGORIA 2 - ÁCIDO FÓLICO, FIBRAS, α -TOCOFEROL E β -CAROTENO E OS FATORES DE RISCO PARA CÂNCER COLORRETAL

Na categoria “Ácido fólico, fibras e α -tocoferol e β -caroteno e os fatores de risco para o câncer colorretal” identificou-se 6 estudos pertinentes, sendo estes classificados com nível de evidência 2, por tratarem de ensaios clínicos randomizados. Neste agrupamento foi abordado intervenções com a suplementação por ácido fólico, fibras e α -tocoferol (vitamina E) e β -caroteno (pró-vitamina A).

O estudo **07** trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado, na qual a intervenção aplicada foi a suplementação de 1mg de ácido fólico 3 vezes/dia, 2g de óleo de peixe 3 vezes/dia e 500mg de cálcio 3 vezes/dia durante 149 dias (tempo médio). A proposta dos autores foi avaliar os fatores de risco ocasionados pela deficiência em vitamina B, resistência à insulina e inflamação do cólon, além do efeito protetor dos suplementos alimentares como óleo de peixe (ácido graxos n-3), ácido fólico e cálcio. Ao realizarem este estudo identificaram como resultado uma elevação na concentração da vitamina B12 na qual acarretou numa diminuição dos níveis de homocisteína, tiamina e insulina. Observaram também o uso de aspirina associado à elevação dos ácidos graxos. A estratégia de suplementação afetou, modestamente, alguns biomarcadores associados com o metabolismo do folato e a resistência a insulina, porém não proporcionou nenhum efeito associado com a inflamação no cólon.

Quanto ao estudo **08** os autores desenvolveram um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego, na qual testaram a quimioprevenção com a suplementação por comprimidos de 5mg de ácido fólico ou placebo por 3 anos. Este estudo foi classificado com nível de evidência 2. Ao final do estudo, quando comparado o grupo que receberam a intervenção com o ácido fólico e o grupo placebo identificaram uma redução na taxa de risco em 64% no grupo ácido fólico. Estes dados sugerem que a suplementação por ácido fólico causou uma significativa redução na recorrência de adenomas em pacientes com adenoma avançado em comparação com o grupo placebo. Os autores concluem que o ácido fólico apresentou propriedades quimiopreventivas para a recorrência de adenomas colorretais, que são precursores do câncer colorretal.

No estudo **09** os autores abordaram num ensaio clínico randomizado controlado duplo cego, com nível de evidência 2, sobre os efeitos preventivos dos folatos nos seres humanos, que faziam ou não o uso de aspirina, na prevenção do surgimento de novos adenomas

colorretais em indivíduos com história recente destas lesões. A intervenção foi a suplementação de 1 mg/dia de ácido fólico e o acompanhamento com a colonoscopia, até pelo menos 1 ano após a randomização. Neste estudo os autores não encontraram interação significativa entre o ácido fólico e a aspirina, sendo que a aspirina não modificou consideravelmente o efeito do ácido fólico em adenomas avançados durante o primeiro intervalo do seguimento. Assim como, verificaram que a suplementação por ácido fólico não diminui o risco de recorrência de adenoma entre os participantes que apresentaram uma história recente de adenomas. Portanto, os autores concluíram que não houve evidências do benefício do uso de ácido fólico na população do estudo.

Os estudos **07**, **08** e **09** tratam da suplementação por ácido fólico e seu possível efeito benéfico como quimiopreventivo para adenomas colorretais e câncer colorretal. Os dados dos estudos **07** e **09** não encontraram resultados significativos para confirmarem este efeito desejável. Entretanto, o estudo **08** evidencia que a suplementação de 5mg de ácido fólico por 3 anos apresentou efeitos protetores para a recorrência de adenomas colorretais.

Já o estudo **10** foi um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego, classificado com nível de evidência 2, na qual os autores almejaram testar a suplementação com farelo de trigo (13,5 gramas/dia) poderia diminuir o risco de recorrência de pólipos adenomatosos quando comparados a um grupo que recebia suplementação inferior (2 gramas/dia). Este estudo pertence ao grupo experimental sobre o farelo de trigo (Wheat Bran Trial) conduzido na Universidade do Arizona – EUA. Foi aplicado o Questionário de Frequência Alimentar do Arizona, validado anteriormente, no primeiro e terceiro ano do ensaio. Não foi encontrado nenhum efeito entre a suplementação por fibras e a reincidência de adenomas colorretais.

O estudo **11** trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado, na qual a intervenção testada foi o efeito de uma dieta rica em fibras do tremoço com uma dieta baixa em fibras sem tremoço sob as funções intestinais e fecais e seus fatores de risco para o câncer de cólon em homens saudáveis. Considera-se um estudo com nível de evidência 2. Houve um aumento no teor da umidade das fezes e as provas de fermentações do cólon (gases, produção de ácidos graxos de cadeia pequena), o que indica que o peso médio das fezes com o consumo do tremoço aumentou de 172 gramas/dia para 208 gramas/dia. Sugere, com base nos dados epidemiológicos, que, quando o peso das fezes é superior a 200 gramas/dia, o risco de câncer cólon torna-se baixo. Este estudo também observou uma redução na atividade da β -glucuronidase durante o uso da fibra de tremoço, o que pode possibilitar numa diminuição no risco de câncer cólon, entretanto, essa atividade fisiológica é desconhecida atualmente. O

consumo dessa fibra do tremçoço pode vir a beneficiar o funcionamento intestinal e os parâmetros fecais relacionados ao risco de câncer de cólon em homens saudáveis.

Os estudos **10** e **11** tiveram o propósito de confirmar o papel quimiopreventivo das fibras na diminuição de adenomas e câncer colorretal. No entanto, não foram encontrados resultados significativos com a suplementação por farelo de trigo e fibras de tremçoço. Alguns pesquisadores acreditam que o fato das fezes permanecerem menos tempo no intestino haveria uma supressão do risco para adenomas e, futuramente o câncer colorretal.

O estudo **12** relata o ensaio clínico randomizado controlado duplo cego, classificado com nível de evidência 2, sobre a suplementação diária por 50mg de α -tocoferol, 20mg por β -caroteno ou ambos os suplementos e placebo sob a incidência e mortalidade pelo câncer colorretal em homens fumantes após uma média de 6 anos. Os resultados apontaram para uma redução não estatisticamente significativa de 22% de câncer colorretal em resposta a suplementação diária com 50mg de α -tocoferol numa média de 6 anos. A suplementação de β -caroteno não teve efeito sobre a incidência de câncer no segmento do intestino grosso, e os nutrientes não afetaram a mortalidade ou tempo de sobrevida pelo câncer colorretal nesta população. Não observaram uma baixa prevalência de pólipos após 4 anos de intervenção.

Nesta categoria “Ácido fólico, fibras, α -tocoferol e β -caroteno e os fatores de risco para câncer colorretal” foram encontrado apenas 6 estudos com nível de evidência 2, ou seja, ensaios clínicos randomizados controlados duplo cego. Destes 6 estudos, somente 4 obtiveram sucesso ao atingirem os objetivos propostos durante o estudo. As evidências encontradas sobre a suplementação por ácido fólico, antioxidantes e fibras não demonstram segurança em seus dados, uma vez que sugerem a necessidade de mais estudos aprofundados sobre a temática em questão.

O ácido fólico está disponível na forma mais estável, o folato, que por sua vez esse não se encontra naturalmente em tecidos vivos, precisa ser reduzido in vivo, o que resulta em di-hidrofolato e tetrahidrofolato, pela adição de átomos de hidrogênio no anel pirazina da pteridina. Os folatos estão envolvidos em complexos números de processos bioquímicos essenciais para a vida, tais como atuação como co-fator para as enzimas implicadas na biossíntese de nucleotídeos, timidilato e reações de metilação (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

O folato despertou um interesse, particularmente, como um potente agente protetor ao câncer, devido ao seu importante papel durante a síntese de nucleotídeos, bem como, na metilação das moléculas biológicas tais como DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios. Estudos

epidemiológicos têm observado que a diminuição do status do folato está associado com câncer cervical, colorretal, pulmão, esôfago, sistema nervoso central, pâncreas e mama (CHOI; MASON, 2000).

O elo entre o folato e o câncer colorretal explica-se pela mucosa intestinal ser um tecido com alta renovação e, portanto, dependente de suprimento de folato para a correta composição e duplicação do DNA (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

Os resultados de um estudo elaborado por Martinez, Henning e Alberts (2004) indicaram que fatores dietéticos e bioquímicos envolvidos no metabolismo do folato estão relacionados na etiologia de recorrência de adenomas colorretais. Exceto pela homocisteína plasmática, todas as variáveis (dietéticas e bioquímicas) são inversamente relacionadas com a possibilidade de recorrência, no entanto, associações significativas foram demonstradas somente para o folato plasmático, folato total ingerido e vitamina B6. Os dados mostraram uma baixa probabilidade de 35% de recorrência de adenomas em indivíduos no mais alto quartil de ingestão de vitamina B6 do que aqueles com mais baixo quartil e uma inversa, não significativa, associação entre a ingestão de B12 e a recorrência.

As células neoplásicas apresentam receptores específicos com alta afinidade para o folato, ancorados a membrana apical de células epiteliais, células de rápida renovação e totalmente dependentes de um abundante suprimento de folato reduzido (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

Cumprе ressaltar que o folato dos alimentos é altamente sensível a agentes físico-químicos como a oxidação, calor, cozimento e luz ultra-violeta (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002). O suprimento adequado de ácido fólico é obtido facilmente pelas seguintes fontes: vísceras, feijão, frutas cítricas, amendoim, milho, levedo, cereais integrais, vegetais de folhas verdes como espinafre, aspargo e brócolis. As bactérias intestinais também contribuem na síntese do ácido fólico (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008). Quanto a biodisponibilidade do folato dietético para a absorção intestinal é de 60%, e do folato medicamentoso, 98% (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

Na revisão de literatura publicada pelos pesquisadores Hubner e Houlston (2009) os autores enfatizam que as recentes evidências sugerem que os indivíduos que optaram pelo aumento da ingestão de suplementos de ácido fólico podem experimentar tanto o efeito benéfico ou maléfico quanto aos riscos para câncer colorretal, dependendo da existência de lesões neoplásicas no epitélio colorretal. Essa relação pode ser mais influenciada pelo genótipo e o nível de ingestão de ácido fólico dietético. Embora a eficácia e segurança do

folato na prevenção do câncer colorretal permanece indeterminada e dependerá do tamanho relativo destes dois efeitos potenciais, o aumento no nível de exposição, a natureza da população exposta em termos de idade e outros fatores de risco para o câncer colorretal.

Em contrapartida, uma metanálise realizada com ensaios clínicos randomizados controlados, na qual a temática foi avaliar a suplementação por ácido fólico no efeito da recorrência de pólipos adenomatoso colorretais. Encontraram 5 estudos elegíveis. A sua análise demonstrou que a suplementação por folatos não obteve efeitos protetores na recorrência de adenomas e pólipos colorretais. No que tange a análise na dose de ácido fólico, não mostrou um efeito quimiopreventivo significativo (IBRAHIM; ZEKRI, 2009).

O estilo de vida e defeitos genéticos, tais como deficiência nos níveis de ácido fólico, vitamina B12 ou B6 podem desempenhar o papel de cofatores que aumentam os níveis de homocisteína. A homocisteína é um aminoácido sulfurado que resulta como um produto intermediário da via de degradação da metionina. Outros estudos têm mostrado uma correlação negativa entre os níveis de homocisteína e os níveis plasmáticos de ácido fólico, vitamina B12 e B6. Níveis sanguíneos aumentados de homocisteína refletem deficiência de folato, vitamina B6 e B12. A deficiência de folato está ligada a doenças cardiovasculares e a certos tipos de câncer, particularmente o colorretal (GARCIA et al., 2007). A medida de homocisteína total de jejum é um marcador sensível para a deficiência em folato e a vitamina B12 (RAY; COLE; BOSS, 2000).

No estudo anterior de Figueiredo et al (2008) examinou o uso de multivitaminas com ajuste para as vitaminas plasmáticas B2, B6, B12 e folato, não foi observado associação com nenhum adenoma ou lesões avançadas. Neste ensaio clínico randomizado sobre o uso de aspirina e a suplementação por ácido fólico observou-se uma significância tênue na associação inversa entre a vitamina B6 no plasma basal e os níveis de risco para todos os adenomas, porém não para lesões avançadas. Essa associação inversa não foi alterada pela suplementação do ácido fólico ou folato plasmático. A ingestão dietética total de B6, bem como B12 plasmático não foi associada ao risco de adenomas ou lesões avançadas. Os níveis circulantes de B2 foram inversamente associados com o risco de lesões avançadas, enquanto que na dieta de consumo mostrou uma tendência não significativa inversa para todos os adenomas.

O efeito preventivo da vitamina B6 contra a tumorigênese do cólon em ratos, aparentemente, é mediada através da supressão das células hiperproliferativas, estresse oxidativo e a síntese de óxido nítrico no cólon (MATSUBARA et al., 2003).

Acredita-se que doses suprafisiológicas de vitamina B6 é potencialmente útil para a terapia antineoplásica, uma vez que a carcinogênese do cólon possa ser significativamente reduzida por moderados níveis dietéticos de vitamina B6. Enquanto que, a redução do estresse oxidativo pela suplementação com a vitamina B6 pode estar envolvida no mecanismo de efeito preventivo da tumorigênese (MATSUBARA et al., 2003).

As vitaminas hidrossolúveis (vitaminas do complexo B) não são normalmente armazenadas em quantidades significativas no organismo, ocasionando muitas vezes a necessidade de um suprimento diário dessas vitaminas, evitando assim as consequências danosas da falta desses compostos (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Numa revisão realizada Gallagher e LeRoith (2010) evidenciaram que os estudos epidemiológicos tem proposto uma ligação entre a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e o câncer. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, chamado hiperinsulinemia e resistência a insulina tem também sido implicado no desenvolvimento do câncer. Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 apresentam piores respostas a quimioterapia antineoplásica, mais complicações e o pior prognóstico do que pacientes oncológicos não portadores de diabetes mellitus tipo 2. Os estudos encontrados também repotam que a insulina, secreção de insulina e a metformina pode ter um efeito no crescimento tumoral.

Os marcadores para resistência a insulina foram associados com a alta prevalência de câncer colorretal, em contrapartida, estas associações não foram observadas para o surgimento de adenomas colorretais, num estudo realizado por Yamamoto et al (2010). Segundo estes autores, uma hipótese seria que o tecido adiposo visceral secreta uma variedade de hormônios que podem desempenhar um papel durante o desenvolvimento e progressão do câncer, não somente no efeito sobre a resistência a insulina mas também diretamente no controle da proliferação celular.

Em um estudo caso-controle conduzido em coreanos submetidos a vários testes laboratoriais, tomografia computadorizada abdominal e colonoscopia. O tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo e a avaliação do metabolismo homeostático (utilizado para aferir resistência a insulina) foram identificados como potencial fator de risco para adenomas colorretais. Neste caso, a avaliação da relação entre resistência a insulina e a presença de adenomas colorretais mostrou-se pertinente ao considerá-la a chave do mecanismo de desenvolvimento do adenoma colorretal pelo fator preditor obesidade (KANG, et al, 2010).

A resistência a insulina é cada vez mais visualizada como uma doença inflamatória crônica. Diferentes citocinas e mensageiros químicos constituem o principal regulador do processo inflamatório, ativação biológica dos efeitos individuais, bem como a associação um com os outros (FERNÁNDEZ-REAL et al, 2003).

Em 1863, Rudolf Virchow observou a presença de leucócitos nos tecidos neoplásicos e associou o processo inflamatório e o câncer. Ele sugeriu que o “infiltrado linforeticular” refletiu na origem da neoplasia nos locais de inflamação crônica. A hipótese de Virchow é atualmente válida para o entendimento do microambiente inflamatório nos tecidos malignos. Esta conexão entre o câncer e a inflamação tem implicações para a prevenção e tratamento (BALKWILL; MANTOVANI, 2001).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a inflamação crônica predispõe os indivíduos a vários tipos de neoplasias (MANTOVANI et al, 2008). Estima-se que infecções subjacentes e resposta inflamatória estão ligadas a 15% - 20% de todas as mortes no mundo por câncer (BALKWILL; MANTOVANI, 2001).

As características da inflamação relacionada ao câncer incluem a presença de células inflamatórias e mediadores inflamatórios, como por exemplo, quimiocinas, citocinas e prostaglandinas nos tecidos tumorais, tecidos de remodelação e a angiogênese similar naquela apresentada pela resposta inflamatória crônica e reparo tecidual. Na verdade, células inflamatórias e seus mediadores estão presentes no micro ambiente da maioria, senão todos, tumores, independentemente de seu desencadeamento para o seu desenvolvimento (MANTOVANI et al, 2008).

O câncer e a inflamação estão conectados por duas vias: via intrínseca e extrínseca. A via intrínseca é ativada por eventos genéticos que causam a neoplasia. Estes eventos incluem a ativação de vários tipos de oncogenes pelas mutações, rearranjo ou amplificação dos cromossomos e inativação do gene supressor de tumores. As células que são transformadas produzem mediadores inflamatórios, assim gerando um microambiente inflamatório nos tumores que não apresentam essa condição subjacente, como por exemplo, tumores de mama (MANTOVANI et al, 2008).

Em contraste, na via extrínseca, as condições inflamatórias e infecciosas ampliam o risco de desenvolvimento de câncer em determinados locais anatômicos, por exemplo, cólon, próstata e pâncreas. Os dois mecanismos convergem resultando na ativação de fatores de transcrição, principalmente fator nuclear *Kb*, sinal transdutor, ativador de transcrição 3 e fator de indução de hipóxia 1- α nas células tumorais. Estes fatores de transcrição coordena a

produção de mediadores da inflamação, incluindo as citocinas e quimiocinas, assim como a produção de ciclooxigenases-2, que por sua vez resulta na produção de prostaglandinas. Estes fatores recrutam e ativam vários leucócitos, principalmente da linhagem mielomonócitos. As citocinas ativam o mesmo mecanismo do fator de transcrição nas células inflamatórias, células estromais e tumorais, ocasionando em mais mediadores inflamatórios sendo produzidos e gerando um microambiente para o câncer relacionado a inflamação (MANTOVANI et al, 2008).

A quantidade e qualidade da gordura inserida na dieta pode ser um fator importante para o desenvolvimento da resistência a insulina e ainda relacionado a atividade inflamatória. Os ácidos graxos altamente insaturados e o ácido graxo n-3, em particular, estão recebendo uma atenção especial como agentes antiinflamatórios (FERNÁNDEZ-REAL et al, 2003).

A nomenclatura *ômega* é definida segundo a numeração do carbono associada a primeira dupla ligação (3°, 6° ou 9°), a partir do radical metila. Esta classificação implica em características estruturais e funcionais destes ácidos graxos. Os principais representantes dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 são ácido linoléico (LA) e ácido aracdônico (AA); e dos ômegas-3, ácido linolênico (ALA), ácido docosaheptaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) (OLIVEIRA, 2004).

Os ácidos graxos são componentes essenciais de membranas celulares e estão envolvidos em diversos processos metabólicos, principalmente mecanismos de defesa, antiinflamatórios, de crescimento e de multiplicação celular. A composição lipídica da membrana celular determina a fluidez da membrana, a formação de receptores, capacidade de ligação das proteínas com receptores e ativação de vias metabólicas. (OLIVEIRA, 2004).

Os ácidos graxos essenciais estão presentes na estrutura dos fosfolipídios que são componentes importantes das membranas e da matriz estrutural de todas as células. Os teores de ácidos graxos n-6 e n-3 na alimentação determinam a composição dos fosfolipídios de membrana. Desta maneira, a composição da gordura alimentar por influenciar várias funções relacionadas à membrana, tais como ligação de hormônios e atividades associadas a enzimas e transportadores (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A suplementação com óleo de peixe diminui o número de tumores num modelo experimental para câncer colorretal. Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, presente no óleo de peixe, pode limitar a proliferação celular do tumor, por meio da modificação das vias de sinalização, por exemplo, pela diminuição da sinalização dos oncogenes ativados. Estudos demonstraram que, animais que receberam uma suplementação dietética com ácidos

graxos n-3 apresentaram poucos tumores colônico que aqueles alimentados com uma suplementação com óleo de milho, devido também a dieta de fibras alterada, a ligação dos ácidos graxos, expressão protéica nos colonócitos durante o desenvolvimento tumoral (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

As fibras têm sido investigadas como um agente quimiopreventivo para o câncer colorretal pelos seguintes aspectos: por diluírem ou absorverem potenciais carcinógenos fecais, na qual inibem a carcinogênese quimicamente induzida; diminui o período de exposição das células epiteliais do cólon aos carcinógenos, co-carcinógenos ou promotores através da redução do tempo de contato entre o conteúdo intraluminal e a mucosa do cólon; alterações no metabolismo dos ácidos biliares, por vincular potenciais carcinógenos como ácidos biliares secundários; aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta; e promover uma favorável microflora no cólon pela modificação da atividade metabólica e composição (DU et al, 2010).

A fermentação das fibras promove a saúde intestinal ao produzirem ácidos graxos de cadeia curta e estimularem o crescimento de bactérias no trato gastrointestinal (STEWART et al, 2010).

Alguns estudos metabólicos apontam que o farelo de trigo diminui a mutagenicidade fecal e reduz a concentração de ácidos biliares fecais, embora nenhum efeito foi encontrado nas taxas de proliferação das células da mucosa retal. Num estudo realizado pesquisadores avaliaram as características da recorrência de adenomas colorretais. Não encontraram diferenças significativas com respeito ao tamanho do adenoma ou aparência histológica entre os dois grupos que receberam uma suplementação de 13,5 gramas/dia e outro 2 gramas/dia de farelo de trigo. Concluíram assim que, a suplementação por farelo de trigo não apresentou efeitos protetores sobre o risco de recorrência de adenomas colorretais (ALBERTS et al, 2000).

Outros estudos falharam ao tentarem elucidar o mecanismo e o efeito protetor do farelo de trigo em seres humanos. Lieberman et al., (2003) e Jacobs et al., (2006) não observaram associações entre as intervenções com fibras e a recorrência de adenomas colorretais avançados para ambos sexos.

Entretanto, o estudo desenvolvido por Sang et al., (2006) investigou a atividade preventiva do óleo de farelo de trigo sob o câncer colorretal em camundongos. Evidenciou que o óleo de farelo de trigo é efetivo para os camundongos, na qual sugere-se que pode ser

usado para reduzir o risco de câncer colorretal em humanos. Estudos preventivos em pacientes oncológicos, o óleo de farelo de trigo é mais acessível financeiramente, seguro e fácil de ser utilizado. Também relata a importância de identificar os mecanismos constituintes na ação deste óleo e para melhor padronização para o uso, futuramente, em humanos.

Um estudo realizado sobre o efeito da adesão a intervenção de uma dieta baixa em gordura, alta em fibras, frutas e vegetais durante 4 anos entre os participantes de um grupo de estudo sobre a recorrência de adenoma colorretal. Os resultados encontrados sugerem que a estrita adesão poderia prevenir a recorrência de adenomas colorretais e, possivelmente, o câncer colorretal (SANSBURY et al, 2009).

A fibra de tremço é um ingrediente singular com ambas frações solúvel e insolúvel. Sua extração ocorre do centro do tremço doce australiano (*Lupinus angustifolius*) uma leguminosa cultivada em larga escala na Austrália e considerada para ser subutilizada como fonte de alimento humano. Atualmente, tem sido usada principalmente como ração para animais. Esta fibra tem demonstrado potencial para manufatura de produtos saborosos, produtos enriquecidos como massas e panificação (JOHNSON et al, 2006).

O tremço é um grão leguminoso. A farinha da fibra de tremço, na qual é derivada do endosperma do tremço, contém 40% a 45% de proteínas, 25% a 30% de fibras, bem como açúcar e amido em quantidades insignificantes (HODGSON et al, 2009).

No entanto, o tremço está despertando interesse internacional como uma fonte alternativa de ingredientes para alimentos futuros. O teor de fibra alimentar deste grão é maior que a maioria das demais leguminosas, cerca de 40% do peso do grão (HALL et al, 2005).

Estudos sobre a fibra de tremço associando ao câncer colorretal são escassos. O estudo em questão foi o pioneiro em relacionar o consumo da fibra de tremço como um benefício a função intestinal e parâmetros fecais para o risco de câncer no cólon. Os resultados encontrados neste estudo suportam o argumento de que os ingredientes desta fibra dietética desempenham um papel importante na manutenção de um intestino saudável.

A vitamina E é o termo genérico adotado para um grupo de oito substâncias encontradas na natureza, com graus variados de atividade vitamínica, fazendo parte de duas séries de compostos: os tocoferóis, α , β , γ e δ e os tocotrienóis, α , β , γ e δ . Destes, o α -tocoferol é o que apresenta maior atividade biológica e o mais facilmente encontrado em fontes naturais (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A vitamina E encontradopredominantemente, nos alimentos como α -tocoferol. Está disponível em grandes concentrações no germe de trigo, amêndoas e avelãs, e são encontradas

também nos óleos vegetais, principalmente aqueles com ácidos graxos poliinsaturados, como os extraídos do germe de trigo, de girassol, caroço de algodão, dendê, amendoim, milho e soja. A quantidade disponível dependerá do método de extração e refinação. Nos alimentos de origem animal encontra-se na manteiga, ovos e toucinho (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Uma das principais funções atribuídas a vitamina E é a proteção as membranas celulares contra a destruição oxidativa pelos radicais do oxigênio. Portanto, apresenta propriedades antioxidantes, principalmente a de proteção dos ácidos graxos poliinsaturados existentes nas membranas contra a oxidação pelos hidroperóxidos *in vivo*. Também exerce função de proteção a todos os lipídios e compostos relacionados, como a vitamina A (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Devido ao fato da vitamina E ser um poderoso antioxidante, desempenhando papel importante na imunocompetência e na reparação de membranas, funções essas associadas à inibição da carcinogênese, sendo sugerida como preventiva para determinados tipos de cânceres (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Num estudo conduzido por Chang et al (2008) para avaliar o estresse oxidativo e a sua relação com câncer colorretal. Para tal, detectou proteínas de oxidação, danos ao DNA, peroxidação lipídica e antioxidante, vitamina C e E, glutathione e enzimas antioxidantes séricas. Os resultados evidenciaram que o câncer colorretal está associado com o estresse oxidativo e, esta avaliação juntamente com a dos antioxidantes são importantes para o tratamento e prevenção do câncer colorretal.

A ocorrência da vitamina A se origina de dois grupos de compostos: os carotenóides pró-vitamina A, provenientes dos alimentos de origem vegetal, e o retinol ou vitamina A pré-formada, existentes nos alimentos de origem animal, geralmente como ésteres retilínicos, em especial o palmitato de retinila. Nos dois casos, os carotenóides constituem a fonte original de vitamina A (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Embora as plantas não contenham vitamina A pré-formada, algumas são fontes bastante ricas em seus precursores, oriundos de uma família de pigmentos lipossolúveis e poliinsaturados, os carotenóides (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A disponibilidade de carotenóides, biologicamente ativo, em frutas e hortaliças se encontra principalmente naquelas de cores amarelo-alaranjado como cenoura, moranga, abóbora madura, manga e mamão; ou verde-escuro, que devido a enorme quantidade de

clorofila mascara os pigmentos carotenóides, como a mostarda, couve, agrião e almeirão (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Assim como a vitamina A, os carotenóides são relativamente termoeestáveis, mas fotolábeis e sofrendo perdas variáveis pelo ar e pelo processamento culinário (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Retinóides e carotenóides inibem a proliferação celular através da ligação dos receptores na superfície do retinol. A redução da expressão dos receptores de retinol ocorre durante o desenvolvimento do câncer de pulmão, além do ácido retinóico silenciar as demais malignidades. O ácido retinóico, um metabólito da vitamina A, tem sido usado como quimiopreventivo e agente terapêutico no câncer cervical. Sabe-se que os retinóides podem inibir a proliferação das células iniciadas através da indução da apoptose ou induzindo a diferenciação de células anormais de volta seu estado de normalidade. Além disso, também podem causar a regressão de lesões pré-cancerosas no cérvix (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

Para que o composto tenha a atividade da vitamina A é necessário possuir um anel de β -ionona na sua estrutura. Embora exista um número grande de carotenóides na natureza, poucos apresentam o comportamento como precursores da vitamina A no organismo humano. Exemplos de carotenóides com atividade da vitamina A são: β , α e γ -caroteno e a criptoxantina (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Sabe-se que o β -caroteno possui maior atividade como pró-vitamina A, que juntamente com os demais carotenóides, pode desempenhar as funções de antioxidantes, antimutagênicos e por seu efeito imunomodulador, oferece proteção contra algumas doenças degenerativas, tais como alguns tipos de câncer, doenças cardiovasculares e catarata (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A revisão sistemática seguida de metanálise, na qual buscou sintetizar e sumarizar dados sobre antioxidantes como a vitamina A, C e E, selênio e β -caroteno propostos como possíveis agentes quimiopreventivos para o câncer colorretal, ou seja, buscaram avaliar evidências sobre o efeito dos antioxidantes na incidência da neoplasia colorretal na população em geral. Esta revisão demonstrou que os antioxidantes, mesmo sozinhos ou em combinação com outros agentes, não são efetivos na quimioprevenção para a neoplasia colorretal (PAPAIOANNOU et al, 2010).

Virtamo et al (2003) analisaram os efeitos pós-intervenção do α -tocoferol e β -caroteno sob a incidência do câncer e total ou causa específica de mortalidade. Não houveram

resultados significantes para α -tocoferol e β -caroteno sob os demais cânceres durante o período pós-intervenção, com excessão de um efeito tardio no aumento da incidência de câncer colorretal no grupo que recebeu a suplementação com β -caroteno. Embora esta possa ser uma descoberta casual, um efeito precoce na carcinogênese colorretal, incluindo a possível progressão de pólipos adenomatosos, que não pode ser excluída. Concluíram que não produziram evidências consistentes sobre a eficácia do α -tocoferol e β -caroteno na prevenção ao câncer. Entretanto houve uma evidência que a suplementação pelo β -caroteno em fumantes aumentou o risco para câncer de pulmão e sua mortalidade.

Numa revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados realizada por Bjelakovic et al (2006) para avaliar os benefícios e danos da suplementação por antioxidantes na prevenção do câncer colorretal. Os resultados apontaram que suplementos antioxidantes não podem oferecer benefícios a saúde. Questões básicas quanto a eficácia e segurança no uso relativo de altas doses de suplementos antioxidantes precisam ser padronizadas. Outras evidências necessárias são sobre os mecanismos de ação, biotransformação, biodisponibilidade, a segurança e a dose apropriada de antioxidantes, a fim de determinar se eles podem oferecer a prevenção de doenças. Portanto, esta metanálise sugere que, até o momento, não há uma evidência convincente sobre a suplementação por antioxidantes tenham um efeito benéfico na prevenção primária e secundária de adenoma colorretal.

O Brasil não dispõe de informações recentes, de representatividade nacional, sobre as carências de micronutrientes, entretanto, é possível inferir que a carência em vitamina A e anemia por ferro são as principais deficiências nutricionais apontados nos estudos realizados por diferentes instituições (BRASIL, 2006).

A carência em ácido fólico tem sido evidenciada, o que fundamentou a decisão governamental da fortificação universal das farinhas de trigo e milho produzidas no país com ferro e ácido fólico (BRASIL, 2006).

CATEGORIA 3 – OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À SUPLEMENTAÇÃO PELO CÁLCIO E VITAMINA D

Autor: HUBNER, RA.; et al.			Fonte: Int. J. Cancer		Ano:2008
Título: Dairy products, polymorphisms in the vitamin D receptor gene and colorectal adenoma recurrence					
Nível de evidência: 2		ESTUDO 13			
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão	
Testar a hipótese de que o polimorfismo genético do receptor da vitamina D(VDR) influencia o risco de recorrência de adenocarcinoma colorretal (CRA). Ao examinar os dados sobre a ingestão de vitamina D, cálcio e laticínios, também se investigou a influência de fatores dietéticos sobre a reincidência CRA, e potenciais interações gene e dieta.	Ensaio clínico randomizado controlado duplo cego para a prevenção da recorrência de CRA, na qual avaliou-se a influência da vitamina D e fatores dietéticos na recorrência do CRA. Os participantes foram randomizados para aspirina isoladamente (300mg/dia), ácido fólico sozinho (500µg/dia), e um duplo placebo. Foi aplicado um Questionário de Frequência Alimentar semiquantitativo. Ingestão de cálcio e vitamina D foram determinados através de um banco de dados de conversão de nutrientes e ajustados para o consumo total de energia utilizando a método de regressão linear residual.	A hipótese de que o polimorfismo genético do VDR, ingestão de vitamina D, cálcio e laticínios estão envolvidos na reincidência de CRA ou CRC.	Ingestão de cálcio e vitamina D, seja apenas através da alimentação ou suplementos combinados, não influenciam significativamente risco de recorrência CRA. Ingestão de produtos lácteos, no entanto, foi inversamente associado com o risco de recorrência em ambos no ensaio principal e o subgrupo genotipados. Ajuste de cálcio e vitamina D ingeridos não modifica a relação entre o consumo de laticínios e risco de recorrência. Vitamina B2 e B12 são componentes de produtos lácteos que poderia explicar a proteção influência sobre a reincidência CRA, no entanto, a ingestão destas vitaminas não influenciou significativamente o retorno ou modificou o efeito protetor dos produtos lácteos. O polimorfismo genético do VDR não influenciou diretamente o risco de recorrência. Isso pode refletir uma verdadeira falta de influência na configuração de reincidência CRA, mas também pode ter sido devido ao baixo poder estatístico para detectar efeitos pequenos.	A observação que a ingestão de leite foi inversamente relatada para o risco de recorrência, embora os laticínios sem leite não refletiram os mesmos resultados dos estudos epidemiológicos. Nos Estados Unidos, os laticínios são importantes fontes de cálcio e vitamina D, e podem exercer uma grande influência do que os micronutrientes considerados isolados. Em contrapartida no Reino Unido o leite não é fortificado com vitamina D e as principais fontes são os óleo de peixe, margarinas fortificadas e cereais. Neste estudo a ingestão de cálcio não influenciou a recorrência de CRA, e não houve evidências entre a ingestão de cálcio e vitamina D concomitante ou separadamente. Quanto ao polimorfismo genético do VDR não influenciou diretamente a recorrência do risco, o que pode supor um baixo poder estatístico em detectar pequenos efeitos. Baseado nas relações inversas observadas e associações similares reportadas em estudos epidemiológicos acredita-se que os laticínio, especificamente o leite, podem ter um valor como agente quimiopreventivo.	

Autor: GRAU, MV et al		Fonte: J Natl Cancer Inst		Ano: 2003
Título: Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 14		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Investigar se o efeito da quimioprevenção pelo cálcio variou com os níveis sérico da vitamina D. Também avaliou-se a associação entre os níveis sérico da vitamina D e o polimorfismo genético do VDR (receptor para vitamina D) com a recorrência de adenoma e a interação destes genótipos com os efeitos da vitamina D e o cálcio.	Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico randomizado com placebo controle para avaliar os efeitos da suplementação por cálcio (3g de carbonato de cálcio ou 1200mg de cálcio elementar) e o estado da vitamina D sobre a recorrência de adenomas colorretais em 803 indivíduos durante 4 anos. A colonoscopia para seguimento foi fixada em 1 e 4 anos após a colonoscopia de qualificação.	Avaliar a relação entre a suplementação por cálcio e a vitamina D como fatores de risco na recorrência de adenomas colorretais.	Houve uma clara evidência que o estado da vitamina D modificou o efeito da suplementação pelo cálcio sobre a recorrência de adenomas. Em contraste, a suplementação por cálcio teve uma associação estatisticamente significativa na redução entre os indivíduos com nível de vitamina D 25-(OH) superior a média. Além disso, a interação entre a suplementação por cálcio e os níveis séricos da vitamina D, como uma medida contínua, foi estatisticamente significante alta. Não houve associações entre o nível de vitamina D 25-(OH) ou 1,25 – (OH)2 na recorrência de adenomas. Entretanto, apenas o estado da vitamina D modificou o efeito da suplementação por cálcio, a suplementação por cálcio modificou a associação da vitamina D com o risco de adenomas. Nenhum polimorfismo genético do VDR foi associado com uma modificação substancial do efeito do cálcio no risco de recorrência de adenomas ou de associações com a vitamina D com o risco de adenomas.	Neste ensaio clínico randomizado com placebo controle, o estado da vitamina D modificou fortemente o efeito da suplementação por cálcio na recorrência de adenomas. A suplementação pelo cálcio diminuiu o risco de adenomas entre os indivíduos com nível de vitamina D 25-(OH) acima da média. Igualmente, a vitamina D 25-(OH) foi associada na redução do risco somente entre os indivíduos que receberam a suplementação com cálcio. Aparentemente a vitamina D e a suplementação por cálcio agem conjuntamente sobre a carcinogênese colorretal. Os dados não sugerem nenhum efeito do polimorfismo genético do VDR para qualquer associação.

Autor: HARTMAN, TJ et al			Fonte: J. Nutr.	Ano: 2005
Título: The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 15		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliou-se a associação entre a ingestão de cálcio e vitamina D com a recorrência de pólipos adenomatosos.	Trata-se de um estudo clínico multicêntrico randomizado na qual os participantes completaram um questionário de frequência alimentar durante 4 dias, após foram randomizados e receberam as instruções quanto a implementação de alto consumo de: fibras (18g/1000kcal – 4186kJ), frutas e vegetais (5-8 refeições/dia), baixa gordura (20% do total de energia). Os participantes do grupo controle receberam um material impresso sobre alimentação saudável. A colonoscopia foi realizada no primeiro e no quarto ano de intervenção.	Investigar a associação do cálcio e vitamina D com a recorrência de pólipos adenomatosos.	Aproximadamente metade dos participantes deste estudo reportou o uso de suplementos ou medicações que continham cálcio ou vitamina D durante o seguimento. Na análise de regressão logística, não houve significantes associações existentes entre a recorrência de adenomas com o total de cálcio ingerido. Uso de qualquer suplemento de cálcio foi significativo e inversamente associado com a recorrência de pólipos. Quanto a ingestão de vitamina D e a recorrência de pólipos não foram significativamente associados. Não houve diferenças significativas ao associar cálcio ou vitamina D com o risco de adenomas pela localização da reincidência. Foi observado um significativo efeito modificador entre o uso suplementar da vitamina D e ao grupo de intervenção atribuído para o risco de recorrência.	Não foram encontradas associações significativas entre a recorrência de adenomas para as variáveis analisadas. A ingestão total de vitamina D foi inversamente associada com a reincidência. Além disso, foram observadas associações inversas para a suplementação de cálcio e vitamina D com a recorrência de adenomas. Observou-se que associação protetora entre a suplementação por vitamina D e a recorrência de pólipos adenomatosos foi, aparentemente, mais forte no grupo controle. É possível que a dieta consumida no grupo da intervenção obscureceu o modesto efeito protetor da vitamina D. Conclui-se que os resultados são consistentes com a fraca proteção associada ao cálcio e a vitamina D com o risco de recorrência de pólipos adenomatosos.

Autor: BARON, JÁ et al			Fonte: N Engl J Med	Ano: 1999
Título: Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas				
Nível de evidência: 2			ESTUDO 16	
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Clarificar os efeitos da ingestão de cálcio na carcinogênese colorretal através da suplementação com carbonato de cálcio relacionado com o risco de recorrência de adenomas colorretais	Conduzido um estudo randomizado duplo cego sobre o efeito da suplementação de carbonato de cálcio com a recorrência de adenomas colorretais. Foram randomizado 930 indivíduos com história recente de adenomas colorretais para receberem 3g carbonato de cálcio (1200mg de cálcio elementar) ou placebo, com rastreamento no primeiro e quarto ano após a qualificação do exame.	Avaliar se a suplementação por carbonato de cálcio está relacionada com o fator de risco para a recorrência de adenomas colorretais.	Entre os 832 indivíduos que completaram o estudo, pelo menos um adenoma colorretal foi diagnosticado neste período em 127 indivíduos do grupo cálcio (31%) e 159 indivíduos do grupo placebo (38%). O tamanho do maior adenoma foi igual para os dois grupos, no entanto, foram encontrado mais adenomas no grupo placebo. Anteriormente ao primeiro exame de rastreamento, foi encontrado quatro indivíduos com câncer invasivo (dois no grupo cálcio e dois no grupo placebo) e um adenoma com atipia severa foi removido em um individuo de cada grupo. Durante o segundo intervalo do estudo, um adenoma de 0,5cm ou maior em diâmetro foi encontrado em 120 indivíduos (63 no grupo placebo e 57 no grupo cálcio). Não houve evidências no efeito modificador do cálcio pela idade, sexo, ou padrão de ingestão de cálcio, gorduras ou fibras.	Neste estudo clínico randomizado a suplementação pelo cálcio foi associado com uma significativa – embora moderada – redução no risco de recorrência de adenoma. A redução no risco de recorrência de adenomas tornou-se aparente na primeira colonoscopia de seguimento, após aproximadamente nove meses de tratamento. Não há indicações de um grande efeito entre os indivíduos com baixa ingestão de cálcio ou alta em gordura. Estudo focou na recorrência de adenomas durante 4anos. Portanto, não diretamente a suplementação por cálcio afeta o primeiro adenoma ou a progressão para um câncer invasivo. Por outro lado, os dados podem sugerir que a suplementação por cálcio obteve um efeito fraco em grandes adenomas do que em pequenos adenomas, um modelo consistente com eficácia limitada da suplementação em pacientes com neoplasia mais avançada. Os dados proporcionam evidências de que o carbonato de cálcio pode ter uma atividade quimiopreventiva contra a neoplasia colorretal.

Autor: BONITHON-KOPP, C et al		Fonte: The Lancet		Ano: 2000
Título: Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 17		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Realizar um estudo multi-cêntrico randomizado para testar o efeito da suplementação dietética com o cálcio e fibra sob a recorrência de adenomas durante 3 anos.	Foram randomizados 665 pacientes com histórico de adenomas colorretais para três grupos de tratamento, com delineamento paralelo: gluconolactato de cálcio e carbonato de cálcio (2g cálcio elementar diário), fibras (3-5g de casca de ispaghula) ou placebo. Participantes foram submetidos a colonoscopia depois de 3 anos de seguimento.	Avaliar os efeitos da suplementação por carbonato de cálcio, gluconolactato de cálcio e a fibra de ispaghula na recorrência de adenomas colorretais.	Não houve diferenças significantes entre os três grupos em idade, sexo, histórico de adenomas, área geográfica do recrutamento ou características dos adenomas na inclusão. A principal ingestão dietética de energia, lipídios, cálcio, fibra, carboidratos e proteínas foram similares nos três grupos. A análise de cálcio fecal em 1 ano de exame mostrou que a proporção de participantes com valores de cálcio superior a mediana na amostra do estudo (24mg/g) foi muito maior no grupo de cálcio do que no grupo de fibra e placebo. Durante o período de 3 anos do estudo, pelo menos um adenoma foi desenvolvido em 28 participantes do grupo cálcio, 58 no grupo fibra e 36 no grupo placebo. Um paciente no grupo placebo foi diagnosticado com um adenocarcinoma invasivo. O risco de recorrência foi aumentado significativamente nos pacientes que receberam a intervenção fibra, enquanto que, uma redução não significativa foi encontrada no grupo cálcio. A intervenção com cálcio foi associada com uma redução significativa no risco de recorrência quando adenomas no cólon direito estiveram presentes na inclusão; não houve evidências do benefício em pacientes sem adenomas no cólon direito.	Este estudo mostrou que a suplementação por cálcio por 3 anos teve uma fraca mas um efeito benéfico não significativo na recorrência de adenomas, considerando que a suplementação pela substância mucilaginosa resultou num significativo aumento na taxa de recorrência. O aumento no risco de recorrência de adenomas foi encontrado para adenomas pequenos e maiores e sem variações notáveis de acordo com a localização no cólon. Além do mais, não houve evidências que poderiam explicar pelas diferentes mudanças na ingestão da dieta pelo grupo de intervenção durante o estudo. Os achados não concordam com a hipótese do efeito protetor da fibra para o risco de câncer colorretal. Este estudo não foi delineado para examinar a interação entre a suplementação de cálcio e fibra. Não há evidências que a fibra ingerida possa interferir no efeito da suplementação por cálcio. Por outro lado, encontrou-se que o efeito adverso da casa de ispaghula foi significativamente forte em pacientes com alta ingestão de cálcio.

Autor: VAN GORKOM, BAP et al		Fonte: Nutrition and Cancer		Ano: 2002
Título: Calcium or resistant starch does not affect colonic epithelial cell proliferation throughout the colon in adenoma patients: a randomized controlled trial				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 18		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliar se o cálcio ou amido resistente poderia reduzir a atividade proliferativa através do cólon.	Trata-se de um estudo randomizado controlado, na qual 111 pacientes com adenomas esporádicos receberam dois placebos, 1g de cálcio mais placebo, ou 30g de amido de milho (19g de amido resistente) mais placebo. Após 2 meses, biopsias foram coletadas do ceco, cólon transverso e sigmóide e reto durante a colonoscopia.	Investigar a hipótese que o cálcio ou amido resistente estimulam a atividade proliferativa no cólon.	De acordo com a análise dos diários dietéticos, uma dieta constante foi mantida através do período de estudo e, nenhuma diferença significativa na ingestão de nutrientes com a dieta regular foi encontrada entre os três grupos. Nenhuma diferença foi observada entre os três grupos nas diferentes áreas colorretais. No grupo cálcio e amido resistente, os comprimentos das criptas diminuíram do ceco ao cólon sigmóide, enquanto que no grupo placebo a mesma tendência foi observada.	Este é o primeiro estudo que avalia o efeito de dois agentes dietéticos promissores para a prevenção do câncer colorretal, referente ao cálcio e o amido resistente, sob a atividade proliferativa do epitélio por todo cólon. Neste estudo houve uma diminuição no comprimento das criptas observadas desde o ceco até o reto. Não foi possível demonstrar que a suplementação pelo cálcio ocasionou a redução total da atividade proliferativa no reto, cólon sigmóide e transverso e ceco. A atividade proliferativa no compartimento luminal das criptas do cólon também não foi afetada pela suplementação do cálcio. Conclui-se que este estudo não demonstrou uma diminuição sob o efeito da atividade proliferativa no epitélio colorretal com a intervenção de 1g de cálcio ou 19g de amido resistente.

Autor: WEINGARTEN, MA; ZALMANOVICI, A; YAPHE J.		Fonte: La Biblioteca Cochrane Plus		Ano: 2008
Título: Agregado de un suplemento de calcio dietético para prevenir el cáncer colorrectal y los pólipos adenomatosos				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 19		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliar o efeito dos suplementos dietéticos de cálcio na incidência de câncer colorretal ou na reincidência dos pólipos adenomatosos em adultos com diferentes níveis de risco, e o desenvolvimento dos efeitos adversos.	Trata-se de uma revisão sistemática dos estudos randomizados controlados sobre a suplementação dietética de cálcio e o risco para o câncer colorretal e a incidência de pólipos adenomatosos. Foram incluídos estudos na qual a intervenção foi a suplementação por cálcio (doses superiores a 1200mg/d) com uma duração de mais de 6 meses.	Esclarecer se a suplementação dietética por cálcio oferece risco para o desenvolvimento câncer colorretal e pólipos adenomatosos.	Nesta revisão sistemática foram identificadas 401 referências foram verificada 396 resumos, que foram excluídos pelas seguintes razões: estudos não randomizados, estudos observacionais, os indivíduos estudo não cumprir os critérios de inclusão não tinham sido utilizados a intervenção de interesse, não relataram nenhum resultado relevante, relatos de variáveis bioquímicas repetidas no mesmo estudo revisão. Nos estudos a informação encontrou-se para o resultado número primário de indivíduos com pelo menos um adenoma recorrente. Quando comparados os estudos, obtivemos uma redução moderada e estatisticamente significativa da recorrência de adenomas nos participantes que receberam a intervenção da suplementação pelo cálcio. Não houve evidência de heterogeneidade entre os estudos quando avaliada por inspeção de apresentações gráficas. Não realizamos a análise de subgrupo planejada, os estudos incluídos alto risco indivíduos e informou que somente a análise do subgrupo feita por idade e ingestão de cálcio no início do estudo dentro dos ensaios não alterou as conclusões derivadas do resultado global. Os dados para estes subgrupos não estavam disponíveis para os grupos de tratamento e controle separadamente.	A análise por subgrupos dentro dos ensaios por idade e sexo não apresentaram diferenças significativas resultados para ambos os ensaios. Apesar do número de relativamente assuntos importantes concluído com êxito nos estudos, não havia dados suficientes para análise por subgrupos para outros fatores de risco. Suplementação de cálcio é atraente como uma intervenção potencial para reduzir o risco de adenomas câncer colorretal, é relativamente barato e fácil de alcançar. Enquanto é provável que seja seguro, o seu uso e eficácia devem ser mais claramente demonstrados em estudos prospectivo controlado antes de tentar uma introdução generalizada para a prática clínica. Dado o pequeno número de estudos elegíveis para inclusão nesta revisão, e evidências conflitantes deles derivados, não pode retirar conclusões nesta fase. Embora a evidência de dois ECRs sugerem que os suplementos cálcio possam contribuir para a prevenção de pólipos adenomatosos colorretais, isso não é prova suficientes para recomendar o uso geral de suplementos cálcio para prevenir o câncer colorretal em adultos saudável, com uma história de pólipos adenomatosos.

Autor: HUNCHAREK, M; MUSCAT, J; KUPELNICK, B			Fonte: Nutrition and Cancer	Ano: 2009
Título: Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 20		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliar através da metanálise os estudos sobre laticínios, cálcio e vitamina D e a sua relação com a inibição do desenvolvimento do câncer colorretal.	Trata-se de uma metanálise na qual avaliou 60 estudos observacionais (26 coorte e 34 casos-controle).	Relação entre os laticínios, cálcio e a vitamina D com o desenvolvimento do câncer colorretal.	O leite, maior fonte de cálcio mostrou um efeito protetor, embora os RR entre os estudos podem ser atenuados para um efeito diferencial aparente sobre o risco da doença baseado na localização anatômica. Nenhuma associação foi demonstrada entre o leite e o risco de câncer colorretal tanto nos estudos coorte e caso-controle, por enquanto os estudos mostraram, exclusivamente para tumores no cólon, uma inversa relação estatisticamente significativa em, aproximadamente, 22% na redução do risco. A ingestão de leite não foi associada ao risco de câncer retal. Dados separados sobre os efeitos da vitamina D sobre o risco de câncer colorretal dos casos-controle não estavam disponíveis, nem dados dos estudos de coorte sobre o risco de câncer retal e o uso de suplemento de cálcio.	A presente metanálise de 60 estudos observacionais, com dados sobre mais de 26.000 pacientes, fornece evidências convincentes de uma relação inversa entre a ingestão de cálcio e um risco reduzido do câncer colorretal. Dados estatisticamente homogêneo dos estudos de coorte e caso-controle sugerem que a alta ingestão de cálcio reduz o risco tanto de câncer de cólon e reto em 45%. Interessantemente, os suplementos e fontes dietéticas de cálcio mostraram efeitos inversos, com uma redução tardia de 24% para o risco de câncer colorretal. Sugere-se um possível efeito protetor da vitamina D dietética ingerida no risco de câncer colorretal. Devido às limitações do estudo quanto ao delineamento, ainda é necessário trabalhar para esclarecer a influência do consumo de vitamina D sobre este processo da doença.

CATEGORIA 3 – OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A SUPLEMENTAÇÃO PELO CÁLCIO E VITAMINA D

Nesta categoria será discutido o que alguns estudos têm demonstrado sobre a suplementação por cálcio e vitamina D e a sua relação entre a recorrência de adenomas, pólipos e o câncer colorretal.

Foram identificados 8 estudos sobre o tema, sendo 6 estudo com delineamento para ensaio clínico randomizado controlado, 1 revisão sistemática com metanálise e 1 metanálise. A maioria destes testam intervenção com a suplementação por cálcio e vitamina D, apenas dois avaliam a intervenção com casca de ispaghula e amido resistente.

O estudo **13** trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego, nível de evidência 2, na qual testou a hipótese de que o polimorfismo genético do receptor da vitamina D (VDR) influencia o risco de recorrência de adenocarcinoma colorretal. Para tal, examinou os dados sobre a ingestão de vitamina D, cálcio e laticínios, além dos fatores dietéticos sobre a reincidência do adenocarcinoma colorretal e as potenciais interações entre gene e dieta. É uma parte do estudo *Colorectal Adenoma Prevention*, na qual os pacientes foram randomizados para receberem como intervenção a aspirina (300mg/dia) isoladamente, ácido fólico (500µg/dia) e um duplo placebo. Foi aplicado um Questionário de Frequência Alimentar semiquantitativo, sendo que a análise do cálcio e vitamina D, estes foram determinados através de um banco de dados de conversão de nutrientes e ajustados para o consumo total de energia pelo método de regressão linear residual. Os resultados apontaram que a ingestão de cálcio e vitamina D (alimentação ou suplementação) não influenciou significativamente o risco de recorrência de adenocarcinoma colorretal. No entanto, a ingestão de produtos lácteos foi inversamente associada com o risco de recorrência na população deste estudo. O polimorfismo genético do VDR não influenciou diretamente o risco de recorrência.

No estudo **14** os pesquisadores se propuseram a avaliar o efeito da quimioprevenção pelo cálcio teve variações com o nível sérico da vitamina D. Também investigaram a associação entre os níveis sérico da vitamina D e o polimorfismo genético do VDR com a recorrência de adenomas e a interação destes nos efeitos da vitamina D e o cálcio. Neste sentido, foi desenvolvido um ensaio clínico multicêntrico randomizado com placebo controle. Trata-se de um estudo com nível de evidência 2. Foi realizada a suplementação por cálcio (3g de carbonato de cálcio ou 1200mg de cálcio elementar) e o estado da vitamina D sobre a recorrência de adenomas colorretais em 803 participantes por 4 anos. No primeiro e no quarto

ano foi feita uma colonoscopia para o seguimento. Observou-se que a vitamina D modificou o efeito da suplementação pelo cálcio sobre a recorrência de adenomas colorretais. Houve uma diminuição no risco de adenomas nos indivíduos com vitamina D 25-(OH) acima da média que receberam a suplementação com cálcio. Nenhum polimorfismo genético do VDR foi relacionado com uma modificação no efeito do cálcio ou da vitamina D no risco de recorrência de adenomas. Sugere-se com este estudo que a vitamina D e a suplementação por cálcio atuam conjuntamente sobre a carcinogênese colorretal.

O estudo **13** e **14** abordou a temática suplementação por cálcio, vitamina D e o polimorfismo genético de seu receptor. Os dois estudos concluem que a ingestão de cálcio e vitamina D não influenciou o risco de recorrência de adenomas colorretais. Entretanto foi observado que a vitamina D alterou o efeito da suplementação do cálcio no risco de recorrência de adenomas colorretais. Estes estudos sugerem que o polimorfismo genético do VDR não está relacionado com a modificação no efeito do cálcio e vitamina D e no risco de recorrência de adenomas colorretais.

No estudo **15** foi avaliada a associação entre a ingestão de cálcio e vitamina D na recorrência de pólipos adenomatosos. Para tal foi realizado um ensaio clínico multicêntrico randomizado. Trata-se de um estudo com nível de evidência 2. Os participantes preencheram um Questionário de Frequência Alimentar durante 4 dias, logo após foram randomizados e receberam as instruções para a implementação de um alto consumo de fibras (18g/1000kcal – 4186kJ), frutas e vegetais (5-8 refeições/dia), baixo consumo de gorduras (20% do total de energia). Quanto ao grupo controle, este recebeu como intervenção um material impresso sobre alimentação saudável. A colonoscopia foi efetuada no primeiro e no quarto ano do estudo. Neste estudo encontraram que o uso de suplemento de cálcio foi significativo e inversamente associado com a recorrência de pólipos. Entretanto este efeito não foi relatado com o uso da vitamina D. Não houve diferenças significativas ao associar cálcio ou vitamina D com o risco de adenomas pelo local de reincidência. Os pesquisadores concluíram que o cálcio e a vitamina D oferecem uma fraca proteção contra o risco de recorrência de pólipos adenomatosos.

O estudo **16** buscou clarificar o papel do cálcio na carcinogênese colorretal através da suplementação com carbonato de cálcio, relacionando-o com o risco de recorrência de adenomas colorretais. Para atingir este objetivo, foi conduzido um estudo randomizado duplo cego, na qual participaram 930 indivíduos com histórico de adenomas colorretais recentes, que receberam como intervenção 3g de carbonato de cálcio (1200mg de cálcio elementar) ou

placebo. Para o rastreamento foram realizadas colonoscopias no primeiro e quarto ano de intervenção. Tratou-se de um estudo com nível de evidência 2. A suplementação pelo cálcio foi associada a uma significativa redução no risco de adenomas colorretais. Assim, conclui-se que o carbonato de cálcio pode apresentar uma propriedade e atividade quimiopreventiva contra o desenvolvimento da neoplasia colorretal.

No estudo **17** foi testado o efeito da suplementação por cálcio e fibras para a recorrência de adenomas. Foi um estudo multicêntrico randomizado para avaliar em 665 pacientes com história prévia de adenomas colorretais randomizados para três grupos de intervenção, o gluconolactato de cálcio e carbonato de cálcio (2g/dia de cálcio elementar), fibras (3g a 5g de casca de ispaghula) ou placebo. Após 3 anos de acompanhamento os participantes foram submetidos a colonoscopia. Classifica-se como um estudo com nível de evidência 2. Observou-se que o risco de recorrência de adenomas colorretais aumentou significativamente em pacientes que receberam a intervenção com fibra, enquanto que no grupo de intervenção com cálcio houve uma redução significativa para o risco de recorrência de adenomas no cólon direito. Os resultados deste estudo não concordam com a hipótese do efeito protetor da fibra para o risco câncer colorretal. Não há dados sobre a interferência da fibra na suplementação de cálcio. Entretanto, o efeito adverso da casca de ispaghula foi significativamente forte em pacientes com alta ingestão de cálcio.

Os autores do estudo **18** avaliaram se o cálcio ou amido resistente poderia influenciar na redução da atividade proliferativa do cólon. Foi um estudo randomizado controlado, na qual participaram 111 pacientes com adenomas esporádicos que receberam como intervenção 1g de cálcio mais placebo ou 30g de amido de milho (19g de amido resistente) mais placebo. Foram coletada as biopsias no ceco, cólon transverso, cólon sigmóide e reto após 2 meses de intervenção. Trata-se de um estudo com nível de evidência 2. Os resultados reportaram uma diminuição no comprimento das criptas desde o ceco até o reto. Não foi possível demonstrar o efeito da suplementação pelo cálcio na redução da atividade proliferativa colorretal. A suplementação pelo cálcio não alterou a atividade proliferativa no compartimento luminal das criptas. Sendo assim, os autores concluíram que o estudo não evidenciou uma diminuição na atividade proliferativa no epitélio colorretal com a intervenção realizada.

O estudo **19** trata-se de uma revisão sistemática dos estudos randomizados controlados almejando esclarecer o efeito dos suplementos dietéticos de cálcio na incidência de câncer colorretal ou na recorrência de pólipos adenomatosos em adultos. O critério de inclusão foram estudos em que a intervenção foi a suplementação por cálcio (doses superiores a 1200mg/dia)

por mais de 6 meses. Classifica-se como um estudo com nível de evidência 1. Pelo fato de encontrar um número pequeno de estudos elegíveis para análise desta revisão sistemática, além de possuírem evidências conflitantes entre si. Não foi possível sumarizar com êxito a eficácia da suplementação por cálcio na recorrência de adenomas colorretais.

O estudo **20** realizou uma metanálise dos estudos referentes aos laticínios, suplementação por cálcio e vitamina D e, associação destes com a inibição da carcinogênese colorretal. Pelo rigor no delineamento metodológico, trata-se de um estudo com nível de evidência 1. A busca resultou em 60 estudos observacionais, sendo 26 estudos de coorte e 34 estudos caso-controle. Esta metanálise forneceu evidências convincentes de uma relação inversa entre a ingestão de cálcio e o risco reduzido de câncer colorretal. A homogeneidade nos estudos de coorte e caso-controle sugere que a alta ingestão de cálcio reduz o risco de câncer colorretal em 45%. Curiosamente, os suplementos e as fontes dietéticas de cálcio mostraram efeitos inversos, numa redução tardia de 24% para o risco de câncer colorretal. Observou-se um possível efeito protetor da vitamina D para o risco de câncer colorretal.

Achados similares foram encontrados nos estudos **13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19** quanto o possível efeito quimioprotetor do cálcio, principalmente quando associado a vitamina D. Por outro lado, o estudo **20**, que tratou-se de uma metanálise conclui de forma convincente que o alto consumo de cálcio reduz o risco para o câncer colorretal em 45%. Neste sentido, pode-se afirmar que o cálcio conjuntamente com a vitamina D oferece um efeito quimioprotetor ao intervir na carcinogênese colorretal.

Todos os minerais que existem no organismo em proporção acima de 0,05% são definidos como macrominerais. São os seguintes: cálcio (1,5% a 2,2%), fósforo (0,8% a 1,2%), potássio (0,35%), enxofre (0,25%), sódio (0,15%), cloro (0,15%) e magnésio (0,05%). O cálcio é o mineral mais abundante no organismo, sendo 1100g a 1200g dos quais 90% estão no esqueleto e cerca de 9% nos dentes, representando aproximadamente 1,5% a 2% do peso corpóreo. De maneira geral o cálcio está associado aos ossos, aos dentes e ao leite (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

As funções do cálcio estão diretamente associadas a formação dos ossos e dos dentes, além de participar no crescimento e como co-fator / regulador em reações bioquímicas. O cálcio é de suma importância ao organismo por fazer parte do crescimento, constituição dos ossos e dentes e inúmeras reações orgânicas. Além disso, o cálcio é um elemento primordial da membrana celular, uma vez que este controla a sua permeabilidade e suas propriedades elétricas. Está relacionada com as contrações das fibras musculares lisas, a transmissão do

fluxo nervoso, a liberação de numerosos hormônios e mediadores do sistema nervoso (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A absorção do cálcio é regulada pela vitamina D. O sol através dos raios ultravioleta, transforma o 7-deidrocolesterol (substância presente na pele) em vitamina D₃ (colecalfiferol). Esta, por sua vez é transformada nos rins em calcitriol, hormônio responsável pela absorção intestinal do cálcio (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Pode-se citar que os fatores que influenciam positivamente a absorção do cálcio são: a vitamina D, acidez da matéria digestiva, a presença de lactose, a proteína, o fósforo na alimentação e a necessidade orgânica de cálcio. Quando realizada a suplementação pelo cálcio, este deve ser ingerido juntamente com as refeições, pois o esvaziamento gástrico é mais lento, prolongando assim o tempo que o quimo contendo cálcio permanece em contato com a superfície absorptiva (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Quanto aos fatores negativos que influenciam negativamente a absorção de cálcio destaca-se: situações onde o ácido gástrico encontra-se diminuído, a presença na alimentação de fibra dietética, de ácido oxálico e de ácido fítico (o espinafre, a acelga, as folhas de beterraba e o ruibarbo contem esse dois ácidos) que formam compostos insolúveis com cálcio. Além desses fatores, a presença de esteatorréia, instabilidade emocional, aumento na motilidade intestinal, inatividade física, cafeína e medicações como anticonvulsivante, cortisona, tiroxina e antiácidos a base de alumínio (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Entre os vários micronutrientes, cálcio tem atraído um significativo interesse como um potencial agente quimiopreventivo. Tem sido proposto que cálcio ionizado ou fosfato de cálcio podem reduzir câncer no cólon ao conectar ácidos biliares secundários e ácidos graxos livres, ao reduzir sua dose tóxica efetiva nas células epiteliais do cólon e prevenindo seus efeitos estimulantes sobre a proliferação da mucosa intestinal (NORAT; RIBOLI, 2003).

O estudo de Kesse et al., (2005) reforça os dados encontrados quanto a não associação entre a ingestão de vitamina D dietética e o risco de tumor colorretal, com ou sem ajustes para o consumo de cálcio e / ou fósforo. Neste mesmo estudo, identificou-se o aumento do consumo total de laticínios diminui o risco relativo para adenomas. O ajuste total para o risco relativo entre os sujeitos no mais alto quartil comparado com o mais baixo quartil foi de 0,80 (95% CI= 0,62 – 1,05). A diminuição no risco para ambos alto-risco de adenoma e câncer foi similar para aquele observado na análise de todos os adenomas, entretanto, os testes não foram estatisticamente significantes. Não foi observado nenhum resultado específico para

qualquer laticínio em relação ao risco para tumores colorretais, exceto um efeito protetor no alto consumo de leite para o câncer colorretal.

Anteriormente, um estudo foi analisado na categoria “O consumo de carnes e os fatores de risco para o câncer colorretal” (estudo **04**) trata-se de uma revisão sistemática e metanálise de estudos epidemiológico que investigaram o consumo de carnes, laticínios e ovos como um fator de risco para a carcinogênese para o câncer colorretal. Os autores deste estudo concluíram que não há uma relação significativa entre o desenvolvimento do pólipó colorretal com o consumo destes produtos (YOON et al, 2000).

Num estudo conduzido por Wallace et al., (2004) a suplementação por carbonato de cálcio reduziu o risco para todos os tipos de pólipos colorretais. Com respeito ao efeito protetor, este mostrou-se particularmente pronunciado em lesões histologicamente avançadas, que são fortemente associadas ao câncer colorretal invasivo. Também houve indicações que a alta ingestão de gordura na dieta pode conter alguns benefícios na suplementação pelo cálcio, enquanto que a alta ingestão de fibras não interferiu no efeito do cálcio.

A revisão sistemática e metanálise realizada por Shaukat, Scouras e Schünemann (2005) sobre o papel da suplementação por cálcio e a recorrência de adenomas colorretais evidenciou uma significativa redução no risco relativo em, aproximadamente, 20% no grupo que recebeu a suplementação de cálcio. É fundamental ressaltar que este estudo foi limitado pela escassez de ensaios clínicos randomizados realizados sobre a temática, dificultando a exploração sobre a suplementação por cálcio poderia elevar a progressão de adenoma a um câncer invasivo. Assim, concluem que a suplementação por cálcio tem um efeito protetor na recorrência de adenomas colorretais.

Muitos estudos observacionais têm associado o aumento de cálcio e vitamina D com a diminuição do risco de câncer colorretal e a recorrência de pólipos. Entretanto num estudo realizado por Wactawski-Wende et al., (2006) identificou que a suplementação por carbonato de cálcio combinado com vitamina D, com consumo médio de 7 anos, não obteve efeitos sob a incidência no câncer colorretal entre as mulheres pós-menopausa.

Existem duas formas fisiologicamente ativa da vitamina D: a vitamina D2 (ou ergocalciferol) e a vitamina D3 (ou colecalciferol), possuindo ambas atividade antitumoral. A vitamina D2 presente nos alimentos de origem vegetal, origina-se da irradiação do ergosterol, sendo esta a forma usada na fortificação dos alimentos. A vitamina D3 resulta da transformação não-enzimática do precursor 7-deidrocolesterol (intermediário do colesterol) presente na pele dos mamíferos, pela ação dos raios ultravioleta do sol. O composto 7-

deidrocolesterol é encontrado nos óleos de fígado de peixes (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A vitamina D₃, também chamada de colecalciferol, é a mais importante e sua formação ocorre na pele conseqüência da irradiação do 7-deidrocolesterol, uma substância normalmente presente na pele e ativada pelos raios ultravioleta da irradiação solar. Conseqüentemente, a exposição apropriada a luz solar previne a deficiência da vitamina D (GUYTON; HALL, 2006).

Por ser uma vitamina lipossolúvel, a vitamina D encontra-se disponível em poucas fontes, como a gema de ovo, fígado, manteiga e pescados gordos. Carnes em geral e peixes magros apenas contem uma quantidade-traço (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A vitamina D da alimentação é absorvida no intestino delgado (principalmente no jejuno) na presença de sais biliares, sendo transportada com os quilomícrons e as lipoproteínas através da via linfática até o fígado, onde ocorre sua conversão enzimática a 25-hidroxicolecalciferol, principal forma circulante da vitamina D. Uma nova hidroxilação ocorrerá nos rins, transformando este composto em 1,25-diidroxicolecalciferol ou calcitriol, sendo este a forma mais ativa da vitamina D (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

A vitamina D tem um efeito potencial para o aumento da absorção do cálcio pelo trato intestinal, além de apresentar um efeito fundamental na deposição e absorção óssea. Entretanto, a vitamina D sozinha não é uma substância ativa, sendo necessária sua ativação para primeiramente ser convertida através de uma sucessão de reações no fígado e rins, com a finalidade de atingir seu produto final ativo, conhecida como 1,25-diidroxicolecalciferol ou calcitriol (GUYTON; HALL, 2006).

A função primordial da vitamina D é manter o metabolismo mineral normal, principalmente a homeostase do cálcio e fósforo, atuando em três locais diferenciados, como o intestino delgado, os ossos e os rins. No primeiro, estimulando a absorção do cálcio e fósforo dos alimentos pela mucosa; nos ossos, facilitando a mineralização óssea, especialmente na fase de crescimento; e nos rins, auxiliando a reabsorção do cálcio e fósforo dos túbulos renais (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Há evidências de que o 1,25-diidroxicolecalciferol possa estar envolvido na fisiologia de outros tecidos, como a pele, pâncreas, pituitária e células hematopoiéticas. A ausência da vitamina D resulta em raquitismo nas crianças e osteomalácia em adultos (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Quanto a regulação da vitamina D pelo sistema endócrino inclui uma variedade de processos biológicos tais como metabolismo ósseo, resposta imune inata, proliferação e diferenciação celular. Investigações epidemiológicas e laboratoriais tem, convictamente, demonstrado que a deficiência em vitamina D está associada a uma série de doenças, que incluem raquitismo, doenças ósseas, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças auto-imune, tuberculose e câncer (KÖSTNER, et al, 2009).

O receptor para vitamina D (VDR) é um receptor hormonal intracelular, que especificamente conecta a forma biológica ativa da vitamina D (1,25-diidroxicolecalciferol) e interage com uma sequência específica de nucleotídeos do alvo genético para produzir diversos efeitos biológicos (RAIMONDI et al, 2009).

Desde a década de 1980, o derivado hormonal da vitamina D foi estabelecido como um agente antiproliferativo e pró-diferenciação, e recentemente como um agente pró-apoptose, inibidor da migração celular e angiogênese, apoiando seu potencial na prevenção e cura ao câncer (RAIMONDI et al, 2009).

Seu receptor desempenha um importante papel no metabolismo esquelético, envolvendo a absorção de cálcio intestinal, além de envolver-se em outras vias metabólicas como resposta imune e câncer (UITTERLINDEN, et al, 2004). Como o receptor para vitamina D encontra-se presente nas células colorretais neoplásicas, o funcionamento deste polimorfismo pode implicar num papel decisivo na carcinogênese através da modulação das células de crescimento, proteção contra o estresse oxidativo, efeito na matriz célula por célula e vias do fator de crescimento insulín-like 1 (KÖSTNER, et al, 2009).

Em relação ao receptor para vitamina D e a ocorrência de câncer colorretal há uma relação entre o genótipo para o receptor e os fatores relacionados ao balanço energético, tais como obesidade e o aumento consumo energético, que modificam o risco para o câncer colorretal (KÖSTNER, et al, 2009).

Num estudo prospectivo realizado por Ng et al (2008) examinaram a associação entre os níveis de 25-(OH) vitamina D pré-diagnosticados e a mortalidade entre 304 pacientes com câncer colorretal. Identificaram que entre os pacientes com câncer colorretal, o alto nível plasmático de 25-(OH) vitamina D foi associado com uma significativa melhora na sobrevida global.

O efeito anticancerígeno da vitamina D foi observado em estudos epidemiológicos e modelos experimentais sobre câncer no cólon. O uso de análogos da vitamina D tem potencial

para o tratamento em pacientes com câncer colorretal (ou risco de recorrência) e com resultados promissores em um limitado número de ensaios clínicos (HARRIS; GO, 2004).

A vitamina D tem demonstrado um efeito quimiopreventivo na carcinogênese colorretal. Este efeito tem sido confundido com o cálcio, mas não exclui os efeitos genômicos e não-genômico direto da vitamina D, como mostrados com animais e modelos de cultura celular. Dados sobre a intervenção clínica e experimental sugerem que a suplementação com vitamina D e cálcio pode diminuir a incidência de câncer no cólon (HARRIS; GO, 2004).

Gorham et al (2005) conduziram uma revisão sistemática sobre os estudos publicados relacionados com 25-(OH) vitamina D ou ingestão oral de vitamina D com o risco de câncer colorretal. Nesta revisão, os estudos observacionais indicaram que a concentração e ingestão poderiam estar associadas com uma diminuição de 50% na incidência de câncer colorretal, caso fosse complementadas a população o nível sérico de referência de 25-(OH) vitamina D durante o inverno e especificamente com a ingestão oral de vitamina D.

Num estudo norte-americano, recomenda-se um aumento diário de vitamina D3 para 1000UI/dia para adultos e crianças com 1 ano ou mais. Essa complementação ajudaria como uma medida de saúde pública desde que poderia influenciar os fabricantes de multivitamínicos a incluírem a dose adequada em suas fórmulas. Adequação de cálcio e vitamina D poderia avançar na suplementação deste em pães e cereais (GORHAM et al, 2005).

Os estudos anteriores realizados por Gorham e colaboradores já indicavam que o aumento diário de vitamina D3 influenciaria na incidência do câncer colorretal. Somado a isto, a metanálise realizada por Gorham et al (2007) baseou-se nas considerações gerais dos resultados dos estudos laboratoriais e observacionais, evidenciou que sua hipótese, na qual o aumento da ingestão de vitamina D3 de 1000-2000 UI/dia ou aumento no nível sérico de 25(OH)D em 33 ng/mL ou mais estaria associada com uma baixa incidência nas taxas de câncer colorretal, senão riscos mínimos.

Correspondendo a definição sobre suplementos vitamínicos e minerais utilizada pela ANVISA, segundo a Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998:

“Suplementos Vitamínicos e ou de Minerais para fins deste regulamento, doravante denominados simplesmente de "suplementos", são alimentos que servem para complementar com estes nutrientes a dieta diária de uma pessoa saudável, em casos onde sua ingestão, a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta requerer suplementação. Devem conter um mínimo de 25% e no máximo até 100% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de

vitaminas e ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante, não podendo substituir os alimentos, nem serem considerados como dieta exclusiva”.

No que tange a suplementação por cálcio e vitamina D, não foram encontradas uma legislação ou padronização sobre esta questão. Nota-se que as medidas de saúde pública com relação a suplementação encontra-se voltada para a vitamina A, ácido fólico e ferro, almejando diminuir a xeroftalmia, redução nos defeitos do tubo neural e anemia ferropriva, respectivamente. Sabe-se que as ONGs, como a Pastoral da Criança oferecem a multimistura, na qual consiste de uma fortificação com cálcio que pode ser acrescentada no preparo dos alimentos.

CATEGORIA 4 - BAIXO ÍNDICE GLICÊMICO E DE GORDURA, AUMENTO DO CONSUMO DE FRUTAS, VEGETAIS E SIMBIÓTICOS COMO REDUTORES DO RISCO DE CÂNCER COLORRETAL

Autor: GNAGNARELLA P et al			Fonte: Am J Clin Nutr	Ano: 2008
Título: Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 21		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Conduzir uma metanálise para melhor quantificar a magnitude do índice glicêmico e a taxa glicêmica para o risco de câncer e identificar potenciais fontes de variabilidade.	Trata-se de uma metanálise, na qual avaliou 39 (24 estudos coorte, 15 estudos caso-controle) estudos sobre a temática, destes 36 estudos aplicaram Questionário de Frequência Alimentar.	Identificar a magnitude do índice glicêmico e a taxa glicêmica para o risco de câncer. Foi avaliado o risco para o câncer endométrio, pancreático, mama e colorretal.	Os riscos foram estatisticamente significantes e elevados para mais alto versus o mais baixo quantil do índice e a taxa glicêmica observadas para o câncer colorretal e endométrio. Para o câncer colorretal e endométrio foi avaliado a dose de risco. Para o câncer colorretal, o risco relativo associado com a taxa glicêmica ou o índice glicêmico aumentou 1 unidade/dia não mostraram um significativo aumento. Não foram encontrado viés nas publicações analisadas sobre o câncer colorretal.	A compreensão desta metanálise sugere que o índice e a taxa glicêmica estão diretamente associados ao risco de câncer colorretal e endométrio. Conclui-se que a falta de uma forte associação com a taxa ou índice glicêmico pode ser, em parte, por causa do método de avaliação utilizado, principalmente os Questionários de Frequência Alimentar, para capturar o verdadeiro impacto do índice e da taxa glicêmica. Nenhum destes métodos foi especificamente desenvolvido para avaliar o índice e a taxa glicêmica, e a variedade limitada de itens alimentares do questionário pode limitar a amplitude detectável do índice e da taxa glicêmica. Está limitação pode deixar algum grau de exposição inclassificável e subestimar qualquer relação com o risco de câncer. Enfim, foi encontrada uma associação entre o alto consumo de taxa e índice glicêmico com o risco de câncer colorretal e endométrio.

Autor: MULHOLLAND, HG et al			Fonte: Am J Clin Nutr	Ano: 2009
Título: Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 22		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Verificar se existe associação entre o índice glicêmico e a taxa glicêmica com o risco de cânceres no trato digestivo.	Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise, na qual os estudos foram submetidos a 2 avaliadores resultando em 48 estudos, no entanto, apenas 50% deste descrevem os câncer do trato digestivo como colorretal (12 estudos), pancreático (6 estudos), estômago (2 estudos) e esôfago (1 estudo).	Avaliar a relação entre o índice e a taxa glicêmica com o risco de cânceres no trato gastrointestinal.	Foi examinada a associação entre o índice e a taxa glicêmica com o risco de câncer colorretal em 12 estudos, e 2 estudos avaliaram o risco de adenoma colorretal. Um pequeno, mas não significativo aumento no risco de câncer colorretal foi observado na mais alta categoria de índice glicêmico ingerido, quando todos os estudos foram combinados, foi atribuído aos resultados dos estudos caso-controle e marcados pela heterogeneidade. Quando os resultados dos estudos de coorte foram comparados, nenhuma associação significativa foi observada entre a mais alta categoria ao compará-la com a mais baixa categoria do índice glicêmico ingerido e o risco para o câncer colorretal e, a evidência de heterogeneidade foi reduzida. Similarmente, nos estudos de coorte analisados, nenhuma evidência foi associada entre a mais alta comparada a mais baixa categoria da taxa glicêmica ingerida e o risco no câncer colorretal.	Os resultados desta revisão sistemática e metanálise não evidenciaram a associação entre o índice e a taxa glicêmica com o risco de câncer colorretal e pancreático. Não houve uma forte associação entre o índice glicêmico ou a taxa glicêmica com o risco de câncer em qualquer localização, quando os resultados do estudo de coorte foram combinados. Entretanto, quando os resultados dos estudos caso-controle foram combinados, encontraram uma associação entre o índice glicêmico com o risco de câncer retal. Em resumo, esta revisão sistemática fornece fracas evidências na associação entre o índice e a taxa glicêmica da ingestão alimentar e o risco para câncer no trato digestivo.

Autor: SMITH-WARNER, SA et al			Fonte: Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention	Ano: 2000
Título: Increasing Vegetable and Fruit Intake: Randomized Intervention and Monitoring in an At-Risk Population				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 23		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Conduzir um estudo de intervenção dietética para aumentar o consumo de frutas e vegetais na população com pólipos adenomatosos, na qual apresentam um alto risco para câncer colorretal e que estavam potencialmente motivados a mudar seus hábitos alimentares.	Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado com duração de 12 meses, com a intervenção dietética para aumentar o consumo de frutas e vegetais em pelo menos oito porções por dia, e avaliar as mudanças na ingestão alimentar e parâmetros fisiológicos, incluindo 3 dias de recordatório dietético, carotenóides plasmático, lipídios e excreção urinária de eletrólitos.	Avaliar se o baixo consumo de frutas e vegetais, com ênfase nos carotenóides e lipídios em pacientes com pólipos adenomatosos são um fator de risco para o câncer colorretal.	Neste estudo de intervenção dietética evidenciou que o consumo de frutas e vegetais quase dobraram de uma média de 7 refeições/dia para 12 refeições/dia no grupo de intervenção durante os 12 meses de acompanhamento. O aumento foi observado para o consumo de vegetais, frutas e sucos, com uma grande mudança na ingestão de frutas. O consumo de vegetais e frutas ricos em β -caroteno e vitamina C aumentaram consideravelmente. O uso de marcadores biológicos para avaliar as mudanças quantitativas e os alimentos consumidos para estabelecer adesão a intervenção são utilizados para estudos com intervenção alimentar que não podem sofrer cegamento. Modestas diminuições no grupo de intervenção foram observadas no colesterol total e de baixa densidade da lipoproteína. O licopeno plasmático, triglicérides, colesterol de alta densidade da lipoproteína, massa corporal e sódio urinário não foram afetados pela intervenção. A motivação dos participantes neste estudo pode ser explicada por todos terem sido diagnosticados com pólipos adenomatosos nos últimos 5 anos e apresentarem-se preocupados com o alto risco em desenvolver câncer colorretal.	Os resultados sugeriram que a intervenção no consumo de frutas e vegetais pode obter sucesso em adultos saudáveis, assim como em populações de adultos em alto risco. Os resultados deste estudo mostraram que grupos individuais com alto risco em desenvolver câncer colorretal podem aumentar o consumo de frutas e vegetais e manter esse aumento por 12 meses. Mudanças significantes nas variáveis biológicas que podem mediar o potencial preventivo foram observadas nas frutas e vegetais. Algumas dessas mudanças mostram-se úteis para o monitoramento na alteração da dieta. O aumento no consumo de frutas e vegetais foi bem aceitos entre os participantes e não foi reportado nenhum efeito negativo.

Autor: RIBOLI, E; NORAT, T			Fonte: Am J Clin Nutr	Ano: 2003
Título: Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk				
Nível de evidência: 1		ESTUDO 24		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Examinar as evidências epidemiológicas provenientes dos estudos caso-controle e coorte sobre o consumo total de frutas e vegetais para as diferentes localizações de câncer sumariando quantitativamente através de uma abordagem metanálítica.	Trata-se de uma metanálise sobre os estudos caso-controle e coorte que reportaram o consumo de frutas e vegetais para o risco de diversos tipos de câncer.	Avaliar as informações a respeito do consumo de frutas e vegetais como um fator para desenvolvimento de câncer em diferentes localizações.	Foram encontrados estudos sobre o risco de câncer no esôfago, laringe, estômago, colorretal, mama, pulmão e bexiga. Nesta síntese abordará apenas os resultados para o câncer colorretal. Identificou-se 28 estudos caso-controle e 12 estudos coorte. Dois estudos caso-controle reportaram significativo efeito protetor das frutas cítricas, 8 estudos coorte não encontraram nenhuma associação e os estudos remanescentes não reportaram resultados sobre as frutas. A análise indicou que há uma moderada, mas significativa diminuição no risco de câncer colorretal com o alto consumo de vegetais e frutas. Este efeito protetor foi significativamente forte nos estudos caso-controle do que nos estudos coorte sobre vegetais, enquanto que não foi estatisticamente significativa a diferença para as frutas. Quando analisaram a localização do câncer pelo delineamento do estudo encontraram nos estudos coorte um efeito protetor estatisticamente significativo do consumo de vegetais para o câncer no cólon, entretanto, as frutas oferecem um efeito protetor forte para o câncer no reto.	Nesta metanálise foram encontrados resultados discrepantes entre os estudos caso-controle e coorte em relação ao efeito das frutas e vegetais para o risco de câncer. Estudos prospectivos fornecem uma fraca evidência do que os estudos caso-controle na associação do consumo de frutas e vegetais com a redução no risco de câncer. Estudos caso-controle e coorte estavam em concordância a respeito do efeito protetor das frutas para o risco de câncer de pulmão e bexiga. A metanálise para os estudos caso-controle encontraram uma significativa redução no risco associado ao consumo de vegetais para os cânceres mama, esôfago, pulmão, estômago e colorretal, e de frutas para o câncer de pulmão, bexiga, estômago, colorretal, boca e faringe, laringe e esôfago. Os estudos de coorte não apóiam a hipótese sobre o efeito protetor do consumo de frutas e vegetais para o risco de câncer colorretal. Uma vez que nenhum fator de risco atribuído ao câncer colorretal foi particularmente alto.

Autor: BERESFORD, SAA et al			Fonte: JAMA	Ano: 2006
Título: Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer - The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial				
Nível de evidência: 2			ESTUDO 25	
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Avaliar os efeitos de um padrão alimentar com baixo teor de gordura para o risco de câncer colorretal em mulheres na pós-menopausa.	Women's Health Initiative Dietary Modification Trial é um ensaio controlado randomizado com 48835 mulheres pós-menopausa, com idade entre 50 a 79 anos. Foram recrutadas entre 1993 a 1998. As participantes foram randomizadas para a intervenção dietética (40%) em comparação com grupo controle (60%). A intervenção foi delineada para promover uma mudança na dieta com objetivo de reduzir o total de gordura em 20%, aumentar o consumo de vegetais e frutas, no mínimo, 5 refeições diárias e cereais 6 refeições diárias.	Investigar se a intervenção dietética em diminuir o consumo de gorduras na alimentação e aumentar o consumo de frutas, vegetais e cereais são fatores de risco ou não para o câncer colorretal em mulheres pós-menopausa.	Ao final do primeiro ano, a diferença porcentagem de energia proveniente da gordura quando comparada com o grupo de intervenção e controle foi de 10,7%. Poucas mulheres atingiram o objetivo na redução de gorduras. A redução do consumo de gorduras saturadas e aumento nas porções de frutas, vegetais e cereais foram estatisticamente relevantes por 1 ano. Houve 201 casos de câncer colorretal invasivo no grupo de intervenção e 279 casos no grupo controle. A intervenção não reduziu o risco para o câncer colorretal invasivo. Não houve evidências de redução de risco para nenhuma categoria nos resultados de câncer colorretal associado a intervenção. Os dados do recordatório alimentar de 4dias não demonstraram os efeitos da intervenção com o consumo energético, porcentagem de energia da gordura, da gordura saturada ou fibra dietética. Não houve interações no consumo das porções de vegetais e frutas, carne vermelha ou cereais e folato.	A intervenção não reduziu o risco para câncer colorretal em mulheres pós-menopausa. Apesar da significativa mudança no consumo de gordura, vegetais, frutas e cereais a razão de associações indicou um aumento no risco. Entretanto a incidência auto-relatada de pólipos e adenomas colorretais foi baixa no grupo de intervenção. Não houve uma tendência em diminuir o risco de câncer colorretal no grupo de intervenção observado no período do estudo. Os resultados sugerem que a alteração no padrão alimentar durante a idade avançada tem uma limitação ou nenhum benefício na prevenção do câncer colorretal em mulheres pós-menopausa. Conclui-se que não houve evidências que a intervenção baixa ingestão de gordura reduz o risco de câncer colorretal durante o período de acompanhamento.

Autor: RAFTER J et al		Fonte: Am J Clin Nutr		Ano: 2007
Título: Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients				
Nível de evidência: 2		ESTUDO 26		
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão
Verificar se o conceito de pré-biótico induzido por uma preparação de simbióticos, como oligofructose enriquecido com inulina (SYN1) + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) e <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 (BB12), é capaz de reduzir o risco de câncer de cólon em humanos.	Trata-se de um estudo randomizado duplo cego e placebo controle em pacientes polipectomizados e com câncer de cólon. Foi conduzido administração diária de 12g SYN1 juntamente com simbiótico em 37 pacientes com câncer de cólon e 43 pacientes polipectomizados durante 12 semanas. Amostras de fezes e sanguíneas foram obtidas antes, durante e após a intervenção.	Investigar se a ausência de uma dieta com simbióticos (combinação de prebiótico e probiótico) pode interferir no surgimento de pólipos e câncer de cólon.	<i>Efeitos da intervenção com simbióticos na composição da flora fecal</i> – alguns grupos de bactérias (<i>Bifidobacterium</i> em ambos os grupos e <i>Lactobacillus</i> no grupo de pacientes com pólipos) aumentou, na qual outros grupos de bactérias (<i>Bacteroides</i> e <i>Enterococcus</i>) não foram afetados. A quantidade de <i>Clostridium perfringens</i> nos pacientes com pólipos diminui significativamente. <i>Efeitos da intervenção com simbióticos no dano de DNA</i> – resultou numa diminuição no dano de DNA na mucosa colonica em pacientes com pólipos no período final da intervenção. <i>Efeitos da intervenção na atividade proliferativa na mucosa colorretal em pacientes com pólipos</i> – tendência em reduzir a proliferação colorretal em pacientes com pólipos. A atividade proliferativa não foi avaliada nos pacientes com câncer. <i>Efeitos da intervenção na função de barreira epitelial e invasão das células tumorais</i> – não houve nenhum efeito significativo nos pacientes com pólipos e câncer. <i>Efeitos da intervenção nos marcadores celulares e inflamação</i> - nenhum efeito foi observado na capacidade da amostra de água fecal em influenciar novas apoptoses nas células colônicas ou na concentração fecal da proteína calprotectina (marcador tumoral para inflamação).	Conclui-se que a intervenção simbiótica resultou numa significativa alteração na composição do ecossistema das bactérias no cólon, na qual, presume-se ter consequências na atividade metabólica do organismo. Os resultados também fornecem evidências indiretas que algumas consequências da intervenção simbiótica pode diminuir a exposição do epitélio a agentes citotóxicos e genotóxicos, diminuindo a proliferação celular no cólon e melhorando a estrutura da mucosa.

CATEGORIA 4 - BAIXO ÍNDICE GLICÊMICO E DE GORDURA, AUMENTO DO CONSUMO DE FRUTAS, VEGETAIS E SIMBIÓTICOS COMO REDUTORES DO RISCO DE CÂNCER COLORRETAL

Nesta categoria encontrou-se um total de 6 estudos, sendo que 3 estudos são classificados com nível de evidência 1 e 3 estudos apresentam o nível de evidência 2.

O estudo **21** trata-se de uma metanálise para quantificar a magnitude do índice glicêmico e a taxa glicêmica para o risco de câncer no endométrio, pâncreas, mama e colorretal. Foram analisados 39 estudos, sendo 24 estudos de coorte e 15 estudos caso-controle, destes 36 aplicaram Questionário de Frequência Alimentar. Trata-se de um estudo com nível de evidência 1. Os dados encontrados sugerem que o risco para câncer colorretal e endométrio foram estatisticamente significantes e elevados para o mais alto versus o mais baixo quantil do índice e da taxa glicêmica, ou seja, o índice e a taxa glicêmica estão diretamente associados ao risco de câncer colorretal e endométrio. No entanto, o uso de Questionário de Frequência Alimentar como um método de avaliação do índice e da taxa glicêmica não é fidedigno para capturar o verdadeiro impacto destes para o risco de câncer.

Ao passo que no estudo **22** os pesquisadores realizaram uma revisão sistemática conjuntamente com uma metanálise, sendo que os estudos foram submetidos a dois avaliadores. Encontraram 48 estudos pertinentes ao assunto índice glicêmico e taxa glicêmica como fatores de risco para o câncer no trato gastrointestinal. A amostra resultou em 12 estudos sobre câncer colorretal, 6 sobre câncer pancreático, 2 sobre câncer de estômago e 1 sobre câncer de esôfago. Trata-se de um estudo com nível de evidência 1. No que diz respeito ao risco para o câncer colorretal não encontraram uma associação entre o índice e a taxa glicêmica para qualquer localização no segmento colorretal. Entretanto, foi evidenciada uma associação entre o índice glicêmico e com o risco para câncer retal. Em suma, este estudo apresentou fraca evidência entre o índice e a taxa glicêmica associada ao câncer colorretal.

Houve uma divergência nos dados apresentados nos estudos **21** e **22**, uma vez que ambos propuseram-se a avaliar a relação entre o índice glicêmico e a taxa glicêmica para o risco de câncer colorretal através do delineamento da metanálise. Os dados encontrados no estudo **22** são contrastantes com os do estudo **21**, pois a análise realizada pelo estudo **21** combina os resultados dos estudos de coorte e caso-controle e, em seguida faz um ajuste estatístico, modelo de meta-regressão, para o delineamento dos estudos. Esta abordagem juntamente com os estudos extra encontrados pode explicar a diferença entre as análises e a

falta de consistência entre os resultados referentes ao estudo **22**. Por fim, na divergência nas metanálises, o estudo **21** conclui que há uma associação entre o índice e a taxa glicêmica com o risco para o câncer colorretal, enquanto que, o estudo **22** apenas encontrou a associação entre o índice glicêmico para o câncer retal.

No estudo **23**, os pesquisadores almejam testar uma intervenção dietética. Essa intervenção incentiva o aumento do consumo de frutas e vegetais entre os pacientes com pólipos adenomatosos que apresentam um alto risco para desenvolver câncer colorretal. Essa intervenção foi realizada com pacientes que se mostraram motivados a alterar seus hábitos alimentares. Foi um ensaio clínico randomizado controlado com duração de 12 meses. A intervenção foi testada através da avaliação dos parâmetros fisiológicos, como carotenóides plasmáticos, lipídios e excreção urinária de eletrólitos. Classificado como um estudos com nível de evidência 2. Foi observado um aumento no consumo de frutas e vegetais de uma média de 7 para 12 refeições/dia no grupo de intervenção durante o período de acompanhamento. Utilizaram de marcadores biológicos para avaliar as mudanças quantitativas. Obteve-se um aumento considerável no consumo de vegetais e frutas ricos em β -caroteno e vitamina C. Os pesquisadores explicam que a motivação entre os participantes deve-se ao fato de terem sido diagnosticados com pólipos adenomatosos nos últimos 5 anos e apresentam-se preocupados com o alto risco em desenvolver câncer colorretal. Mudanças significativas no consumo alimentar de frutas e vegetais podem apresentar um potencial preventivo, embora não relatado neste estudo.

O estudo **24** propõe examinar as evidências disponíveis nos estudos caso-controle e coorte a respeito do consumo de frutas e vegetais para o risco de câncer nas diversas localizações para sumarizar quantitativamente através de uma metanálise. Foram encontrados estudos sobre o risco de câncer no esôfago, laringe, estômago, colorretal, mama, pulmão e bexiga, no entanto, será abordado apenas os resultados para o risco de câncer colorretal. Este estudo foi classificado com nível de evidência 1. A metanálise indicou que há uma moderada, porém significativa, redução no risco de câncer colorretal associado ao alto consumo de vegetais e frutas. O efeito protetor foi relatado significativamente forte nos estudos caso-controle sobre o consumo de vegetais, enquanto que não foi estatisticamente significativa a diferença para as frutas. Ao analisarem pela localização do câncer e o delineamento do estudo, encontraram nos estudos coorte um efeito protetor, estatisticamente significativo, do consumo de vegetais para o câncer no cólon, entretanto, as frutas oferecem um efeito protetor forte para o câncer no reto. Portanto, os estudos de coorte não suportam a hipótese sobre o

efeito protetor do consumo de frutas e vegetal para o risco de câncer colorretal, pois nenhum fator de risco atribuído ao câncer colorretal foi particularmente alto.

No estudo **25** foram abordados os efeitos de um padrão alimentar com baixo consumo de gorduras para o risco de câncer colorretal em mulheres pós-menopausa. Trata-se de um ensaio controlado randomizado com 48835 mulheres pós-menopausa, na faixa etária de 50 a 79 anos. Desta amostra, 40% foi randomizada para o grupo de intervenção e 60% para o grupo controle. A intervenção proposta foi uma mudança na dieta com a meta de reduzir o total de gorduras em 20%, aumentar a ingestão de frutas e vegetais em, no mínimo, 5 refeições/dia e 6 refeições/dia de cereais. Classificado com nível de evidência 2. Foram identificados 201 casos de câncer colorretal invasivo no grupo de intervenção e 279 casos no grupo controle. Os resultados sugerem que a alteração no padrão alimentar com a idade avançada tem uma limitação ou nenhum benefício na prevenção do câncer colorretal em mulheres pós-menopausa. Não houve evidências que a intervenção tenha reduzido o risco para câncer colorretal invasivo durante o período de seguimento.

O estudo **26** teve como objetivo investigar se a preparação com os simbióticos oligofructose enriquecido com inulina (SYN1) juntamente com *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) e *Bifidobacterium lactis* Bb12 (BB12) promove a redução no risco de câncer de cólon em humanos. Para tal, foi desenvolvido um ensaio randomizado duplo cego com placebo controle em pacientes polipectomizados e com câncer de cólon. Tratou-se de um estudo com nível de evidência 2. A intervenção teve a duração de 12 semanas, na qual foi administrada 12g de SYN1 e os simbióticos em 37 pacientes com câncer de cólon e 43 polipectomizados. As amostras de fezes e sangüíneas foram colhidas antes, durante e após a intervenção. A intervenção resultou numa significativa alteração na composição do ecossistema das bactérias no cólon, que pode ter conseqüências na atividade metabólica do organismo, além de fornecer evidências indiretas como a diminuição da exposição do epitélio a agentes citotóxicos e genotóxicos, reduzindo a proliferação celular no cólon e melhorando a estrutura da mucosa.

Os estudos **23** e **25**, com níveis de evidência 2, aplicaram intervenções alimentares e as observaram através do uso de recordatórios alimentares, enquanto que no estudo **23** foi observado adesão a intervenção por meio dos marcadores biológicos. No estudo **23** pode considerar que os participantes aderiram a intervenção aumentando o consumo de frutas e vegetais. Entretanto, tal adesão não foi observada no estudo **25**, pois os participantes não conseguiram reduzir o consumo de gorduras e aumentar o consumo de frutas e vegetais. Por

fim, ambos os estudos concluem que a intervenção conduzida não surtiu efeitos no risco de câncer colorretal.

O estudo **24** refere-se a uma metanálise sobre os estudos que abordaram o consumo de frutas e vegetais. Por avaliar estudos observacionais relata que identificou viés entre eles. Não foi possível concluir o papel protetor desempenhado pelo consumo de frutas e vegetais.

Quanto ao estudo **26**, a intervenção simbiótica relatou uma significativa mudança na flora fecal com o aumento *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, diminuindo o *Clostridium perfringens*. A intervenção reduziu significativamente a exposição do epitélio a agentes citotóxicos e genotóxicos, diminuindo a proliferação celular no cólon e melhorando a estrutura da mucosa. No entanto, o estudo não pode afirmar sobre o efeito protetor do uso de simbióticos para o câncer colorretal.

O conceito de índice glicêmico foi introduzido por Jenkin e colaboradores em 1981, com a idéia que fosse utilizado para complementar as tabelas de composição de alimentos e auxiliar na prescrição para pacientes com diabetes. A Organização Mundial de Saúde reconhece a importância de consumir alimentos com baixo índice glicêmico, desde que seja considerada a sua composição nutricional, ressaltando que alguns alimentos possuem baixo índice glicêmico e uma grande porcentagem de lipídios (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Índice glicêmico é um sistema de classificação de carboidratos de acordo com seu efeito na concentração de glicose sanguínea. Este índice compara carboidratos disponíveis grama a grama para cada alimento individual, proporcionando um índice numérico com base em provas de glicemia pós-prandial (JENKINS et al, 1981; JENKINS et al, 1984 ⁷apud GNAGNARELLA et al, 2008)

O índice glicêmico tem provado ser o mais útil conceito nutricional, pois trata-se de uma classificação química dos carboidratos (simples ou complexos como açúcares ou amido, disponíveis ou indisponíveis) permitindo uma introspecção sobre a relação entre os efeitos fisiológicos dos alimentos ricos em carboidratos e a saúde (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

⁷ Obras não consultadas na íntegra:

JENKINS DJ et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. **Am J Clin Nutr.** 34:362– 6, 1981.

JENKINS DJ et al. The glycaemic response to carbohydrate foods. **Lancet.** 2:388 –91, 1984.

Por cada grama de carboidrato, alimentos com alto índice glicêmico produzem um alto pico pós-prandial de glicose sanguínea e uma resposta global de glicose sanguínea durante as duas horas após o consumo do que os alimentos de baixo índice glicêmico. Apesar das controvérsias iniciais, o índice glicêmico é amplamente reconhecido como uma classificação, de confiança fisiologicamente fundamentada de alimentos de acordo com seu efeito pós-prandial da glicemia (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

Mediante as informações de diferentes estudos, foram criadas as tabelas com índice glicêmico produzido por alimentos de diferentes partes do mundo e em diversas condições fisiológicas. Os alimentos fontes de amido como as batatas, pães, cereais processados produzem um alto índice glicêmico. Enquanto que as leguminosas, produtos lácteos e frutas produzem baixo índice glicêmico (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Destaca-se ainda que essas tabelas fornecem uma base para o índice glicêmico ser utilizado como ferramentas em estudos epidemiológicos, permitindo comparações com efeitos de diferentes carboidratos e o risco de doenças, separando da classificação tradicional de carboidratos em amido e açúcar (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

No total, a nova tabela contém aproximadamente 1300 entradas separadas, representando mais de 750 diferentes tipos de alimentos. Este número de alimentos representam um aumento de quase 250% do número proveniente de quando as primeiras tabelas internacionais foram publicadas em 1995. Como na tabela original, o valor do índice glicêmico para cada alimento (glicose e pão como valores de referência), o tipo e o número de indivíduos testados, o alimento referência e o período de tempo utilizado e a fonte publicada dos dados são fornecidos (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

Contudo, muitas pessoas mostraram-se preocupadas quanto a variação nos índices glicêmicos publicados para alimentos similares. Esta variação pode refletir os fatores metodológicos e as diferenças nas características físicas e químicas dos alimentos. Uma possibilidade é que dois alimentos similares possam ter diferentes ingredientes ou podem ter sido processados com diferentes métodos, resultando numa diferença significativa na taxa de digestão do carboidrato e, portanto no valor do índice glicêmico (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

Em 1997, o conceito de taxa glicêmica foi introduzido pelos pesquisadores da *Harvard University* para quantificar o efeito glicêmico global de uma porção de alimento. Assim, o índice glicêmico de uma refeição típica de alimentos é o produto da quantidade de carboidratos disponíveis nesta refeição e o índice glicêmico do alimento. O mais alto valor do

índice glicêmico, maior a elevação esperada na glicose sangüínea e no efeito insulinogênico do alimento (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

A taxa glicêmica considera o índice glicêmico dos alimentos, assim como, a porção de carboidratos consumida. Pode ser calculado a partir da mensuração direta ou calculado pela multiplicação do índice glicêmico dos alimentos pelo número de carboidratos, em gramas, da porção do alimento (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

O valor da taxa glicêmica está incluído para maioria dos alimentos e foram calculadas através da multiplicação da quantidade de carboidratos contidos em um tamanho específico do alimento na refeição pelo valor do índice glicêmico deste alimento (uso da glicose como valor de referência do alimento), na qual foi então dividido por 100 (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

O propósito de incluir o valor da taxa glicêmica na tabela foi de permitir comparações do provável efeito glicêmico no tamanho de refeições realista de diferentes alimentos. Estes dados devem ser utilizados cautelosamente, pois eles não são aplicáveis para todas as situações. O tamanho das porções diversifica de país para país e entre a população deste mesmo país. Pesquisadores e profissionais de saúde deveriam calcular seus próprios dados sobre a taxa glicêmica usando tamanho apropriado das refeições e os dados de composição dos carboidratos (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002).

O mecanismo principal, na qual o alto índice glicêmico dietético pode aumentar o risco de câncer é modulado pelo eixo do fator de crescimento para *insulin-like*. A insulina age como um fator de crescimento para as células da mucosa colônica, e pode aumentar a atividade do fator de crescimento *insulin-like-I*, que por sua vez, estimula a proliferação e diferenciação celular e pode inibir a apoptose (KAKS; LUKANOVA, 2001).

Um estudo realizado com objetivo de fornecer dados adicionais na função da qualidade e quantidade dos carboidratos para o risco de câncer colorretal, assim foi analisada a associação entre o carboidrato dietético, sucrose, frutose, índice e taxa glicêmica e o risco para câncer colorretal em dois grandes estudos prospectivos de coorte (*Nurses' Health Study* e *Health Professionals Follow-up Study*). Observou-se um aumento de 27% a 37% no risco de câncer colorretal com o aumento no consumo de carboidratos, taxa glicêmica, sucrose ou frutose para os homens, porém nenhuma associação foi observada em mulheres. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada para o câncer distal ou próxima para qualquer gênero (MICHAUD et al, 2005).

Nota-se que em outro grande grupo, *Iowa Women's Health Study*, foi examinada a associação do índice e da taxa glicêmica com o câncer colorretal entre os participantes durante 15 anos. Neste estudo prospectivo, o índice e a taxa glicêmica foram associados positivamente com câncer colorretal com uma grande incidência em mulheres obesas. A associação com a taxa glicêmica em mulheres obesas manteve-se para o câncer no cólon e reto. Enquanto que, a associação do índice glicêmico nesta população foi encontrado apenas para o câncer retal. Em suma, o alto índice e taxa glicêmica não são os maiores fatores de risco para o câncer colorretal entre as mulheres idosas no geral, mas pode aumentar o risco para câncer colorretal entre as mulheres que são obesas (MCCARL et al, 2006).

Em um estudo caso-controle foi pesquisada a associação entre a frutossamina e adenomas colorretais, precursor para o câncer colorretal. Os resultados reportaram que a frutossamina sérica de jejum, glicose, insulina e triglicerídeos estão relacionados com o risco de adenomas colorretais. Os achados foram sugestivos para um elevado risco de adenomas com o alto nível de frutossamina e triglicerídeos e baixo nível de insulina em jejum. Esses resultados corroboram em demonstrar que o risco para adenoma colorretal aumenta com o nível de frutossamina, um indicador para o nível de glicose sanguínea mais sensível para os alimentos com alto índice glicêmico (MISCIAGNA et al, 2004).

Uma revisão realizada por Key e Spencer (2007) avaliou revisões sistemáticas, metanálise e estudos prospectivos sobre a relação entre o consumo de carboidratos com o risco para câncer. No que diz respeito ao câncer colorretal não foi possível concluir se há ou não uma associação entre essas variáveis.

A alta glicemia e uma dieta insulinêmica no contexto da obesidade, sedentarismo e resistência a insulina, produz picos pronunciados da glicose sanguínea e insulina, na qual são, possivelmente, importantes na carcinogênese colorretal (GIOVANNUCCI, 2004).

Vegetais e frutas apresentam, geralmente, baixa densidade em energia (com poucas exceções) e, quando consumidos com variedade são fontes de muitas vitaminas, minerais e outros componentes bioativos, como os fitoquímicos. Quanto aos legumes, estes apresentam alto teor de proteína (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

O consumo de frutas e vegetais desempenha uma função vital em prover uma dieta diversificada e nutritiva. Um baixo consumo de frutas e vegetais em muitas regiões em desenvolvimento tem se apresentado um fenômeno persistente, confirmado pelo resultado de

pesquisas sobre a temática (WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2003).

Frutas, em particular frutas cítricas, são fontes de vitamina C e outros antioxidantes, como os fenóis e flavonóides, assim como fitoquímicos potencialmente bioativos. A vitamina C protege contra os danos oxidativos, regenera outras vitaminas antioxidantes como a vitamina E, também aprisiona os radicais livres e as moléculas de oxigênio reativo, inibe a formação de agentes carcinogênicos e protege o DNA contra mutações (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

Algumas frutas contêm altos níveis de flavonóides, incluindo as maçãs e *grapefruit*. Os flavonóides apresentam efeitos antioxidantes e podem também inibir as enzimas ativadoras da carcinogênese e alterar o metabolismo de outros agentes dietéticos (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

No entanto, há poucas evidências sugerindo que as frutas e vegetais protegem contra o câncer colorretal (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

Os lipídios são macronutrientes de importância biológica que podem ser sintetizados no organismo, com exceção dos ácidos graxos essenciais. São importantes, pois energeticamente produzem 9 kcal por grama quando oxidados no organismo. Em alguns países, esta fonte de energia contribui em 30% a 40% do total de energia consumida na alimentação. Estruturalmente, fazem parte das membranas celulares e das organelas. Os lipídios podem reduzir a perda de calor do organismo devido a sua baixa condutividade térmica (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Considerados fundamentais para fornecer a maior quantidade de calorias por grama; transportar as vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E, K); melhorar a palatabilidade dos alimentos; diminuir o volume da alimentação; aumentar o tempo de digestão e; fornecer ácidos graxos essenciais (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

O aumento na quantidade e qualidade das gorduras consumidas na dieta é uma característica importante da transição nutricional que reflete a dieta nacional de um país. Há grandes variações entre as regiões do mundo na quantidade de gordura consumida, ou seja, alimentos com gordura, mais alimentos adicionados gordura e óleo, disponíveis para o consumo humano (WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2003).

A elevação na oferta mundial de gordura excede o aumento de suprimento de proteínas. O fornecimento médio global de gordura aumentou 20 gramas per capita por dia, desde 1967-1969. Este aumento foi mais pronunciado nas Américas, Ásia Oriental e Comunidade Européia (WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2003).

A capacidade do organismo em armazenar gordura parece ser praticamente ilimitada. Para tanto, recomenda-se o baixo consumo de gorduras alimentares para menos de 30% do total de energia ingerida. As células dos mamíferos são capazes de sintetizar de novo ácidos graxos saturados e insaturados da série n-9, a partir da acetilcoenzima A (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Recentemente, os estudos apontaram que o maior consumo de óleos e gorduras está relacionado as melhores condições econômicas de uma população. Entretanto o consumo excessivo de gorduras, possivelmente, pode contribuir para doenças crônicas como as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade, acidente vascular cerebral e câncer (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Ao considerar o mecanismo biológico, surge uma hipótese baseada num trabalho experimental que relaciona o risco específico dos lipídios. Sugere-se que os lipídios aumentam a secreção dos ácidos biliares na mucosa do cólon que pode ser metabolizada pela flora bacteriana ocasionando a mutação ácido desoxicólico, também conhecido como desoxicolato, conforme demonstrado nos roedores (GERBER, 2009).

Atualmente o mecanismo proposto, para a relação gordura e o risco para câncer colorretal, mais aceito seria que a gordura da dieta aumenta a secreção de ácidos biliares primário, este por sua vez é convertido em mais ácidos biliares citotóxicos secundários e terciários pela colônia de bactérias (ZOCK, 2001).

Num ensaio clínico randomizado no Japão, foi investigado se uma orientação dietética quanto a otimização da taxa de energia da gordura suprime a recorrência do tumor colorretal. Participaram do estudo 373 homens e mulheres que tiveram seus tumores ou adenomas colorretais removidos 3 meses anteriormente a pesquisa. Foram randomizados para a profilaxia sobre câncer colorretal. Inicialmente, os participantes completaram um recordatório alimentar por 3 dias consecutivos, em que a orientação dietética foi dada para restringir a relação gordura e energia em 18% a 22%. Os resultados revelaram que o risco relativo para a recorrência do tumor colorretal após 4 anos foi mais alto nos indivíduos que reduziram sua taxa energética proveniente da gordura. Os autores sugerem que a deficiência em lipídios, em

particular no ácido linoléico, e estresse causado pela alteração na dieta podem ser responsável por este desfecho (NAKAMURA et al., 2010).

Somado a isto, outro estudo japonês investiga a associação do consumo de carne, peixe e gordura com o risco de câncer colorretal. Trata-se de um estudo caso-controle, com 782 casos e 793 controles. A dieta foi avaliada através de uma entrevista, utilizando um software desenvolvido para registrar os dados semiquantitativos da frequência alimentar. Os dados encontrados não evidenciaram uma associação clara entre o consumo de carne vermelha ou gordura ao risco de câncer colorretal. Houve uma associação inversa, significativa, entre o consumo dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 e o risco de câncer colorretal (KIMURA et al., 2007).

Os estudos epidemiológicos revisados pela *World Cancer Research Foundation / American Institute for Cancer Research* demonstraram resultados inconsistentes (com a associação positiva mais freqüente encontrado nos estudos caso-controle do que nos de coorte, sendo que a maioria foram negativos após o ajuste energético) e nenhuma associação no ensaio controlado desenvolvido pelo grupo *Women Health Initiative's*. Embora os estudos não comentaram o total de gordura consumida, mas formaram suas conclusões baseadas na limitação mas sugestiva evidência entre o cancer colorretal e a gordura animal (GERBER, 2009).

Atualmente os probióticos são definidos como microrganismos vivos adicionados a um alimento que, em concentrações adequadas, exercem um benefício para a saúde do hospedeiro. Geralmente, são bactérias anaeróbicas gram-positivas. Em sua maioria são produtoras de ácido láctico, como *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Lactococcus*, entre outras. Neste cenário incluem as bifidobactérias, as quais são bastante ligadas pela semelhança de suas características funcionais e bioquímicas. Existem alguns probióticos não bacterianos, como algumas leveduras, especialmente aquelas do gênero *Saccharomyces*. Os probióticos mais investigados e utilizados são as bifidobactérias e os *Lactobacillus*, apresentam como importante característica o rápido crescimento, a sobrevivência ao trato gastrointestinal, capacidade de resistir ao pH ácido e a bile e o fato de entregarem como produto final de seu metabolismo o ácido láctico (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Com respeito aos benefícios ao hospedeiro, sabe-se que os probióticos promovem os seguintes efeitos: fermentação de substratos, resultando na produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC); redução do pH, que exerce ação bactericida; diminuição dos níveis séricos de amônia pela fermentação de proteínas; participação na produção de vitaminas do

complexo B; influência na resposta imune e redução dos níveis de triglicerídio sérico (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

São poucas as evidências encontradas a respeito do câncer colorretal e o uso de probióticos. Alguns mecanismos têm sido sugeridos, dentre os quais:

- ❖ Modulação do sistema imunológico;
- ❖ Redução do tempo de trânsito intestinal, diminuindo a retenção do bolo fecal e conseqüentemente a produção de compostos carcinogênicos;
- ❖ Ligação e/ou degradação de potenciais carcinogênicos (melhoria na atividade metabólica intestinal);
- ❖ Alteração das atividades metabólicas na microbiota intestinal (produção de compostos antineoplásicos);
- ❖ Alteração das condições físico-químicas no cólon;
- ❖ Melhoria, quantitativa e qualitativa, da microbiota intestinal, reduzindo promotores da carcinogênese (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008);

Neste sentido, os probióticos são capazes de ocupar nichos na mucosa intestinal, impedindo desse modo que os patógenos ocupem este sítio. Ademais, as bacteriocinas, produzidas a partir dos componentes protéicos dos lactobacilos, são capazes de exercer uma ação local semelhante aos antibióticos contra organismos patógenos e de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatória, como interferon- γ , fator de necrose tumoral- α e interleucina-2. Apresentam a capacidade de estimular a síntese da imunoglobulina A, indicando ativação do sistema autoimune (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

Em diversas vezes os probióticos tem sido sugerido como uma nova opção de tratamento para pacientes com câncer colorretal. Além disso, os subprodutos do metabolismo dos probióticos (predominantemente os ácidos graxos de cadeia curta) podem ter um benefício terapêutico no tratamento de câncer colorretal. Parte-se da razão que a administração de probióticos como uma terapia para câncer colorretal surge de estudos implicando no desenvolvimento de câncer colorretal pelas bactérias comensais (GEIER; BUTLER; HOWARTH, 2006).

As bactérias comensais, como *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli* estão relacionadas ao câncer colorretal nos sítios intestinais em que coincide sua presença em grandes quantidades (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

O mecanismo preciso pelo qual o ácido láctico bacteriano pode inibir o câncer colorretal, atualmente é desconhecido. Tal mecanismo pode incluir: alteração na atividade

metabólica da microflora intestinal; alterações nas condições físico-químicas no cólon; ligação e degradação de potenciais agentes carcinogênicos; alterações qualitativas e/ou quantitativas na microflora intestinal incriminados na produção de carcinógenos e promotores, por exemplo, bactérias de metabolização do ácido biliar; produção de componentes anti-tumorais e anti-mutagênicos; fortalecimento da resposta imune; e efeitos sob a fisiologia do hospedeiro (RAFTER, 2003).

Destaca-se ainda que as evidências sugerem que os probióticos reduzem a resposta inflamatória (com diminuição das citocinas, da hipersensibilidade e aumento da atividade fagocitária), alteram a atividade metabólica das bactérias intestinais e reduzem o número de bactérias envolvidas na pró-carcinogênese e na mutagênese (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

Estudos realizados demonstram quanto a habilidade que os lactobacilos e as bifidobactérias teriam em alterar a flora intestinal e reduzir o risco para o câncer, possivelmente, pela capacidade em diminuir as enzimas β -glicuronidase e nitroreductase, produzidas pelas bactérias patogênicas. Ao reduzir essas enzimas, ocorre a hidrólise de compostos carcinogênicos, diminuindo as substâncias nocivas (DE MORENO DE LEBLANC; PERDIGON, 2005).

Quanto a definição do conceito de prebióticos, este foi introduzido por Gibson e Roberfroid (1995), refere-se a ingrediente alimentar não digerido, que resulta em benefício ao hospedeiro pela estimulação seletiva do crescimento e/ou ativação do metabolismo de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon.

Outros autores definem como substâncias constituídas essencialmente por carboidratos com tamanhos diferentes, sendo de composição monossacarídeos, dissacarídes, oligossacarídes até os grandes polissacarídes, que constituem suplementos alimentares não hidrolisáveis nem absorvidos no intestino delgado, disponibilizando-se a auxiliar as bactérias endógenas, favorecendo-as em seu crescimento e metabolismo probiótico, principalmente os lactobacilos e as bifidobactérias (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Entre os prebióticos, destaca-se os frutooligossacarídeos ou oligofrutoses resistentes, são sintetizados a partir da hidrólise da inulina e desempenha diversas funções fisiológicas no organismo, como alteração do trânsito intestinal, promovendo: redução de metabólitos tóxicos, prevenção de câncer de cólon, redução do colesterol plasmático e da

hipertrigliceridemia, melhora da biodisponibilidade de minerais, além de contribuir para o aumento da concentração das bifidobactérias no cólon (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

Encontram-se disponível na cebola, chicória, alho, lecitinas (proteínas vegetais), alcachofra, cereais, aspargos, raízes de almeirão, beterraba, banana, trigo, tomate, mel e açúcar mascavo, em tubérculos, como o yacon, e em bulbos (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Os efeitos atribuídos aos prebióticos são a modulação das funções fisiológicas chaves, como a absorção do cálcio, diminuindo o risco para osteoporose, metabolismo lipídico, modulação da composição da microbiota intestinal e a redução de câncer colorretal (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

A combinação de probiótico e prebiótico é referida como simbiótico. A bem-sucedida combinação tem um efeito sinérgico maior do que quando o prebiótico ou probiótico são administrados individualmente (GEIER; BUTLER; HOWARTH, 2006). Os simbióticos agem melhorando a sobrevivência, implantação e crescimento cepas probióticas recém administradas (LIONG, 2008).

Num estudo realizado por Roller et al. (2007) teve por objetivo investigar se o consumo diário de simbiótico modulava as funções imunológica. Para tal foi conduzido um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego em 34 pacientes com câncer de cólon, que tivessem submetido a uma ressecção curativa e 40 pacientes polipectomizados. Os participantes do grupo de intervenção receberam como simbióticos *Lactobacillus rhamnosus GG* (10^{10} colônias de LGG), *Bifidobacterium lactis* Bb12 (10^{10} colônias Bb12) e 10 gramas de inulina enriquecida com oligofrutose. O grupo controle recebeu 10 gramas de maltodextrina em sachês e maltodextrina encapsulada. A intervenção teve duração de 12 semanas. Os exames sanguíneos e de fezes foram coletados no princípio, na 6ª. semana e na 12ª. semana de intervenção. Não identificaram nenhum efeito negativo no consumo de simbióticos por 12 semanas. A suplementação por simbióticos obteve um efeito menor no sistema imunológico em ambos os grupos. É possível que a suplementação por simbióticos, preferencialmente, afete o intestino associado ao tecido linfóide do que o sistema imune sistêmico.

6. Conclusão

*“A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios.
Por isso, cante, chore, dance, ria e viva intensamente,
antes que a cortina se feche e a peça termine sem
aplausos”.*

(Charles Chaplin)

Mediante a proposta desta revisão integrativa contabilizou-se 26 estudos com nível de evidência 1, 2 e 3, sendo 21 indexados na base de dados PUBMED e cinco estudos na COCHRANE Library, que retratam o fator de risco alimentar para o câncer colorretal. Quanto ao nível de evidência foram identificados 16 estudos (61,5%) com nível de evidência 2 e dez estudos (38,5%) com nível de evidência 1.

As evidências apontaram para os seguintes aspectos do fator de risco alimentar, que neste estudo foram categorizados como: o consumo de carnes e os fatores de risco para o câncer colorretal; ácido fólico, fibras, α -tocoferol e β -caroteno e os fatores de risco para o câncer colorretal; fatores de risco associados a suplementação pelo cálcio e vitamina D; baixo índice glicêmico e de gordura, aumento do consumo de frutas, vegetais e simbióticos como redutores para o câncer colorretal.

Em relação a categoria “O consumo de carnes e fatores de risco para o câncer colorretal” foram identificados seis estudos, sendo que três estudos apresentam como delineamento metodológico a metanálise, dois estudos a revisão sistemática e metanálise e um ensaio clínico randomizado controlado. Ao avaliar-se o nível de evidência identificou-se cinco estudos com nível de evidência 1 e um estudo com nível de evidência 2. Identificou-se uma divergência entre os estudos que aplicaram como delineamento metodológico a metanálise, pois não abordaram as definições, tempo de consumo e exposição de forma padronizada limitando assim a realização e compreensão dos dados estatísticos. Dois estudos encontraram fortes associações de que a ingestão de carne vermelha está relacionada com o aumento do risco de câncer colorretal, (28% a 35%) enquanto que a carne processada está associada com o risco elevado em 20% a 49%. Não houve estudo que indicasse a ingestão de frango e peixe como fatores de risco, pelo contrário, há aconselhamento do seu consumo em substituição a carne vermelha e processada.

Quanto a categoria “Ácido fólico, fibras e α -tocoferol e β -caroteno e os fatores de risco para o câncer colorretal” foram agrupados seis estudos pertinentes e todos classificados com nível de evidência 2, pois tratam de ensaios clínicos randomizados controlado com intervenções como a suplementação por ácido fólico, fibras e α -tocoferol (vitamina E) e β -caroteno (pró-vitamina A).

Dos três estudos referentes a suplementação com ácido fólico como quimiopreventivo para adenomas colorretais e câncer colorretal, dois deles não encontraram resultados significativos. No entanto, um estudo evidenciou que a suplementação por 5mg de ácido fólico por três anos resultou num efeito protetor para a recorrência de adenomas colorretais.

As intervenções que tiveram o propósito de avaliar o efeito protetor das fibras não obtiveram sucesso. No caso da suplementação por antioxidantes (α -tocoferol e β -caroteno) foi possível identificar uma redução não estatisticamente significativa de 22% para o câncer colorretal com a suplementação diária de 50mg de α -tocoferol numa média de seis anos e a suplementação por β -caroteno não apresentou desfecho desejável sobre a incidência, mortalidade ou sobrevida em pacientes com câncer colorretal. Assim, as evidências sobre a suplementação por ácido fólico, antioxidantes e fibras não demonstram segurança em seus dados, uma vez que sugerem a necessidade de mais estudos aprofundados sobre a temática em questão.

Na categoria “Os fatores de risco associados a suplementação pelo cálcio e vitamina D” foram selecionados oito estudos, deste seis estudos são ensaios clínicos randomizados controlados, um estudo de revisão sistemática com metanálise e uma metanálise. A intervenção testada foi a suplementação por cálcio, vitamina D, casca de ispaghula e amido resistente.

Houve dois estudos que abordaram a suplementação por cálcio, vitamina D e seu polimorfismo genético de seu receptor. Concluíram que a ingestão de cálcio e vitamina D não influenciou o risco para a recorrência de adenomas colorretais, mas pode-se observar que a vitamina D alterou a suplementação do cálcio no risco de recorrência de adenomas colorretais. Os estudos sugeriram que o polimorfismo genético do VDR não está relacionado com a modificação do efeito do cálcio e vitamina D no risco de recorrência de adenomas colorretais. Por outro lado, os estudos demonstram achados similares quanto ao possível efeito quimioprotetor do cálcio, principalmente quando associado a vitamina D. Uma metanálise realizada evidencia que o alto consumo de cálcio reduz em 45% o risco para o câncer colorretal indicando que quando associado a vitamina D desempenha um efeito protetor ao intervir na carcinogênese colorretal.

Na categoria “Baixo índice glicêmico e de gordura, aumento do consumo de frutas, vegetais e simbióticos como redutores do risco de câncer colorretal” foram encontrados seis estudos, dos quais três estudos são classificados com nível de evidência 1 e três com nível de evidência 2.

Duas metanálises apresentaram uma divergência nos dados quando avaliaram a relação entre o índice glicêmico e a taxa glicêmica para o risco de câncer colorretal, uma vez que um dos estudo compara os desfechos de estudos de coorte e caso-controle e realiza um ajuste estatístico (modelo de meta-regressão). No entanto um estudo define que há uma

associação entre o índice e a taxa glicêmica com o risco para o câncer colorretal, enquanto que, o outro estudo encontrou essa associação para o índice glicêmico para o câncer retal. Dois estudos observaram a adesão ao aumento no consumo de frutas e vegetais, por meio de marcadores biológicos, embora ambos concluem que a intervenção sugerida não surtiu efeitos no risco de câncer colorretal. Uma metanálise realizada sobre o consumo de frutas e vegetais não conclui o seu papel protetor. Quanto ao estudo que realizou uma intervenção simbiótica indicou uma redução significativa a exposição do epitélio a agentes citotóxicos e genotóxicos, diminuindo a proliferação celular no cólon e melhorando a estrutura da mucosa, contudo, o estudo não confirma o efeito protetor do uso de simbióticos para o câncer colorretal.

A grande diversidade brasileira cultural e natural permite alcançar um patamar alimentar estável, entretanto, deve superar os desafios da desigualdade social e regional, de raça e gênero, pois estes fatores comprometem o acesso a uma alimentação digna e saudável.

RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL

Sabe-se que a incidência do câncer colorretal está aumentando e requer medidas de saúde para conter seu avanço. As medidas de saúde que se dispõe são através da promoção e prevenção. O rastreamento do câncer colorretal tem como objetivo principal a diminuição de sua mortalidade. Diante destes dados reforça-se a necessidade de elaborar campanhas educativas para esclarecer sobre os fatores de risco para o câncer colorretal e identificar os sinais e sintomas sugestivos da doença com a finalidade de sua detecção precoce.

A enfermagem destaca-se como agentes na prevenção primária ao câncer colorretal, uma vez que este profissional é capaz de estimular ações para a adoção de hábitos alimentares saudáveis e orientação nutricional juntamente com outros profissionais da equipe de saúde, por meio do respeito a crença alimentar de cada população e a educação em saúde.

Mediante aos resultados evidenciados na revisão integrativa realizada, elaborou-se recomendações para a prevenção aos fatores de risco para o câncer colorretal que incluem:

- Embora os alimentos de origem animal também façam parte de uma alimentação saudável, aconselha-se um consumo moderado com pequenas porções diárias de carne vermelha (bovina, porco, carneiro, entre outras) e, sempre que possível substituí-la pela carne branca (aves e peixes);
- Quanto ao consumo de carnes processadas indica-se uma diminuição drástica destes alimentos, a medida que os estudos comprovam que o aumento de 25 gramas diárias podem elevar em 49% o risco para o desenvolvimento do câncer colorretal;
- Recomenda-se um equilíbrio e harmonia na escolha das fontes de proteína animal, com preferência por alimentos com menor teor de gordura e o consumo de carnes processada para ocasionalmente;
- Aproveitar as riquezas naturais que o Brasil oferece, tais como, a grande disponibilidade e variedade de frutas, verduras e legumes, além disso, de peixes de água doce e salgada que são abundantes.
- O farelo de trigo e o tremoço não evidenciaram grandes feitos na prevenção de adenomas e do câncer colorretal, no entanto o consumo de fibras não acarreta danos ao organismo, pelo contrário, contribui para o bom funcionamento intestinal, protege contra a hiperlipidemia, entre outros agravos. Diante deste fato, apóia-se o consumo diário de 25 gramas de fibras;

- Apesar dos estudos apontarem uma redução não estatisticamente significativa para o câncer colorretal com a suplementação de 50mg de α -tocoferol, a sua ingestão moderada é de suma importância para a manutenção de um organismo saudável. A vitamina E (α -tocoferol) apresenta propriedades antioxidantes, com importante função na imunocompetência e reparações de membrana, sendo estas associadas a inibição da carcinogênese e, portanto, sugerida como agente protetor para determinados tipos de câncer.
- Recomenda-se manter um grande consumo de vitamina A, pois a sua deficiência afeta a visão (catarata e cegueira irreversível), compromete o sistema imunológico associada a elevada taxas de mortalidade infantil. Assim como a vitamina E, a maior atividade da vitamina A, sob a fórmula do β -caroteno, pode desempenhar as funções antioxidantes, antimutagênicas através do seu efeito imunomodulador, portanto, oferecendo proteção contra algumas doenças degenerativas, como cânceres, doenças cardiovasculares, entre outras;
- Indica-se o consumo de alimentos rico em cálcio, como leite e seus derivados, no entanto deve-se optar pelo laticínio com menor quantidade de gordura. Assim como alimentos ricos em vitamina D como a gema de ovo, fígado, manteiga, pescados gordos e óleo de fígado de bacalhau. A suplementação por cálcio associado a vitamina D mostrou fortes evidências de um efeito quimioprotetor, sendo capaz de reduzir o risco para câncer colorretal ao intervir na carcinogênese colorretal. Cumpre ressaltar que, a absorção do cálcio é regulada pela vitamina D e, esta é ativada através dos raios solares;
- Limitar a ingestão de açúcares, embora não se tenha obtido uma clarificação a respeito da associação ao risco de câncer colorretal ao índice da taxa glicêmica já que este está ligado ao risco de obesidade, diabetes e outras doenças crônicas não transmissíveis;
- Buscar valorizar os produtos de sua região e diversificar o consumo de frutas, legumes e verduras durante a semana. As porções de frutas devem fazer parte dos lanches e sobremesas, enquanto que as porções de legumes e verduras das refeições. Não acrescentar açúcar ao consumir as frutas, lembre-se que as frutas apresentam seu próprio açúcar, a frutose;
- Compre alimentos da estação e observe sua qualidade e conservação. Crie o hábito de consumir as frutas e legumes com casca, se for retirar que seja o mínimo possível, pois em grande parte dos alimentos a maior quantidade de vitaminas e minerais encontra-se

na casca. E, quando for cozinhá-los realize no menor tempo e com pouca quantidade de água para que não perca as vitaminas com o calor;

- O uso combinado de prebiótico e probiótico ocasionam um efeito sinérgico, aumentando a resposta imunológica do hospedeiro e, conseqüentemente seu efeito antineoplásico. Ainda não há um consenso sobre o consumo de alimentos simbióticos e seu efeito protetor para o câncer colorretal, no entanto, os estudos a respeito sinalizam para um efeito benéfico na microbiota intestinal;

7. Referências Bibliográficas

ALBERTS, DS. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. **N Engl J Med.** 342:1156-62, 2000.

ALEXANDER, DD et al. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. **Am J Clin Nutr.** 89:1402–9, 2009.

ALPERS, DH. Garlic and its potential for prevention of colorectal cancer and other conditions. **Current Opinion in Gastroenterology.** 25:116–121, 2009.

BALKWILL, F; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet.** 357,539–545, 2001.

BALUZ, K; CARMO, MGT; ROSAS, G. O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia.** 48(4):597-607, 2002.

BARROS FILHO, AA. **Temas de nutrição em pediatria: alimentos funcionais.** Departamento de Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria. Fascículo 3, 2004

BARTON, H; BLOEDEL, K. Finding the Evidence. **Perioperative Nursing Clinics.** 1: 195–202, 2006.

BEYEA, SC.; NICOLL, LH. Writing an integrative review. **AORN Journal.** 67(4): 877-880, apr, 1998.

BINGHAM, S. A. High-meat diets and cancer risk. **Proc. Nutr. Soc.** 58: 243–248, 1999.

BINGHAM, S. A., et al. Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? **Carcinogenesis.** 17: 515–523, 1996.

BIREME. Disponível em:
<<http://www.bireme.br/php/level.php?lang=pt&component=107&item=107>>. Acesso em: 14 nov. 2008.

BJELAKOVIC, G et al. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. **Aliment Pharmacol Ther.** 24(2):281-91, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável.** Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física.** 1ª. ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço.** 2ª ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil**. 1ª ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil**. 1ª. Ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Falando sobre câncer do intestino: orientações úteis aos usuários fatores de riscos e proteção**. 1ª ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Homepage. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 1996. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=325> . Acesso em: 04 nov. 2008.

BRASIL. Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998. Dispõe sobre fixação de identidade e qualidade de suplementos vitamínicos e ou de minerais. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 de julho de 1995.

BROOME, M. E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS, B.L; KNALF, K.A. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, cap. 13, p.231-250.

CALIRI, M. H.L.; MARZIALE, M.H.P. A prática de enfermagem baseada em evidências: conceitos e informações disponíveis online. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** - Ribeirão Preto, 8(4):103-104, 2000.

CAMPOS F.G.C.M. Perspectivas e Vantagens da Videocirurgia no Tratamento do Câncer Colorretal. **Rev bras videocir**. 2(1):39-42, 2004.

CARMO, M.C.N.S; CORREIA, M.I.T.D. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 55(3): 279-287, 2009.

CARNEIRO NETO, J.D. et al. Câncer Colorretal: Características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. **Rev bras Coloproct**, 26(4):430-435, out./dez.2006.

CESTARI, M.E.W.; ZAGO, M.M.F. A prevenção do câncer e a promoção da saúde: um desafio para o século XXI. **Rev Bras Enferm**,. 58(2):218-221, mar./abr 2005.

CHAN, AT; GIOVANNUCCI, EL. Primary Prevention of Colorectal Cancer. **Gastroenterology**. 138:2029–2043, 2010.

CHANG, D et al. Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. **Biomed Environ Sci**. 21(4):286-9, 2008.

CHAO, A. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. **JAMA**. 293:172 – 82, 2005.

CHEN, J., et al. A prospective study of n-Acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. **Cancer Research**. 58: 3307-3311, 1998.

- CHOI, SW; MASON, JB . Folate and Carcinogenesis: An Integrated Scheme. **J. Nutr.** 130: 129–132, 2000.
- CILISKA, D; CULLUM, N; MARKS, S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. **Evidence-Based Nurs.** 4(4):100-4, 2001.
- COURA, R.S.; ASHTON-PROLLA, P.; PROLLA, J.C. Hereditary non-polipomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. **Arq Gastroenterol.** 42(2):99-106, abr./jun., 2005.
- CROSS AJ, SINHA R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. **Environ Mol Mutagen.**44:44–55, 2004
- CRUZ GMG; et al. Câncer Colônico - Epidemiologia, Diagnóstico, Estadiamento e Gradação Tumoral de 490 Pacientes. **Rev bras Coloproct.**27(2):139-153, 2007.
- DE MORENO DE LEBLANC A; PERDIGON G. Reduction of beta-glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. **Biocell.** 29:15-24, 2005.
- DENIPOTE, FG; TRINDADE, EBSM; BURINI, RC. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arq Gastroenterol.** 47(1): 93-98, 2010.
- DIXON-WOODS D; FITZPATRICK, R; ROBERTS, K. Including qualitative research in systematic reviews: opportunities and problems. **Journal of Evaluation in Clinical Practice.** 7(2): 125–133, 2001.
- DOMENICO, E.B.L.D.; IDE, C.A.C. Enfermagem baseada em evidências: princípios e aplicabilidades. **Rev Latino-Am Enfermagem.**11(1):115-118, jan./fev, 2003.
- DONALDSON, MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. **Nutrition Journal.** 3:19, 2004.
- DOORENBOS, AK et al. Oncology Nursing Society Putting Evidence Into Practice® Resources: Where Are We Now and What Is Next? **Clinical Journal of Oncology Nursing.**12(6): 965-970, 2008.
- DU, W et al. Folate and fiber in the prevention of colorectal cancer: between shadows and the light. **World J Gastroenterol.** 16(8): 921-926, 2010.
- DUTRA-DE OLIVEIRA, JE; MARCHINI, JS. **Ciências nutricionais** – aprendendo a aprender. 2ed. São Paulo: Savier. 2008. 760p.
- ESCOSTEGUY, CC. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. **Arq Bras Cardiol.** 72(2):139-143, 1999.
- EVANS, D. Overview of methods. In: WEBB, C; ROE, B. **Reviewing research evidence for nursing practice: systematic reviews.** 1ed. Oxford-USA: Blackwell Publishing Ltd, 2008. Cap 10, 137-148.

FERNÁNDEZ-REAL, JM et al. Insulin Resistance, Inflammation, and Serum Fatty Acid Composition. **Diabetes Care**. 26:1362–1368, 2003.

FIGUEIREDO, J.C. et al. Vitamins B2, B6, and B12 and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 17(8), aug, 2008.

FORTES, RC; NOVAES, MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 52(4): 363-371, 2006.

FOSTER-POWELL, K; HOLT, SHA; BRAND-MILLER, JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002 **Am J Clin Nutr**.76:5–56, 2002.

GALLAGHER, EJ; LEROITH, D. Insulin, Insulin Resistance, Obesity, and Cancer. **Curr Diab Rep**. 10:93–100, 2010.

GALVÃO CM, SAWADA NO, TREVIZAN MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Rev Latino-am Enfermagem**. 12(3):549-56, 2004.

GALVÃO, C.M. **A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória**. 2002. 114-115 f. Tese (Livre-Docência) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O.; ROSSI, L.A. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Rev Latino-Am Enfermagem**. 10(5):690-695, set./out., 2002.

GALVÃO, CM et al. A systematic review of the effectiveness of cutaneous warming systems to prevent hypothermia. **Journal of Clinical Nursing**, 18, 627–636, 2009.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Res. Nurs. Health**, 10(1):1-11, 1987.

GARCIA, G. et al. Homocisteína, folato e vitamina B12 em pacientes colombianos portadores de coronariopatia. **Arq Bras Cardiol**, 89(2) : 79-85, 2007.

GARÓFOLO, A et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr**.17(4):491-505, 2004.

GEIER, MS; BUTLER, RN; HOWARTH, GS. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: A Role in Chemoprevention for Colorectal Cancer? **Cancer Biology & Therapy**. 5(10): 1265-1269, 2006.

GELLAD, ZF; PROVENZALE, D. Colorectal Cancer: National and International Perspective on the Burden of Disease and Public Health Impact. **Gastroenterology**. 138:2177–2190, 2010.

- GENKINGER, JM; KOUSHIK, A. Meat consumption and cancer risk. **PLoS Med.** 4(12): 1883-6, 2007.
- GERBER, M. Background Review Paper on Total Fat, Fatty Acid Intake and Cancers. **Ann Nutr Metab.** 55:140–161, 2009.
- GIBSON, GR; ROBERFROID, MB. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of the prebiotics. **J Nutr.** 125:1401-12, 1995.
- GIL-DELGADO, M.A; KHAYAT, D.; TAIEB, J. Câncer do cólon e do reto. In: POLOCK, R.E. et al. **Manual de Oncologia Clínica da UICC.** 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. Cap.22, 487-504.
- GIOVANNUCCI E. Glycemic index and colorectal carcinogenesis. **Eur J Epidemiol.** 19:405–7, 2004.
- GOMEZ, D et al. Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true “rightward shift”? **Postgrad Med J.** 80:667–669, 2004.
- GORHAM, ED et al. Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention A Quantitative Meta Analysis. **Am J Prev Med.** 32(3):210–216, 2007.
- GORHAM, ED et al. Vitamin D and prevention of colorectal câncer. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.** 97:179–194, 2005.
- GUYTON, AC; HALL, JE. **Textbook of medical physiology.** Ed. Elsevier Inc. 11 ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2006.
- HABR-GAMA, A. Câncer colorretal: a importância de sua prevenção. **Arq Gastroenterol.** 42(1):2-3, jan./mar 2005.
- HALL RS, et al. Lupin kernel fibre enriched foods beneficially modify serum lipids in men. **Eur J Clin Nutr.** 59: 325–333, 2005.
- HARDMAN, WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy. **J Nutr.** 134(12 suppl):3427–30, 2004.
- HARRIS, DM; GO, VLW. Vitamin D and Colon Carcinogenesis **J. Nutr.** 134: 3463–3471, 2004.
- HIGGINS, JPT et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ.** 327:557–60, 2003.
- HODGSON, JM et al. Effects of increasing dietary protein and fibre intake with lupin on body weight and composition and blood lipids in overweight men and women. **International Journal of Obesity.** 1–9, 2010.
- IACOPETTA; B. Are there two sides to colorectal cancer? **Int. J. Cancer.** 101: 403–408, 2002.

- IBRAHIM, EM; ZEKRI, JM. Folic acid supplementation for the prevention of recurrence of colorectal adenomas: metaanalysis of interventional trials. **Med Oncol.** 1-4, 2009.
- INGERSOLL, G.L. Evidence-based nursing: what it is and what it isn't. **Nursing Outlook.** 48(4):151-152, jul./aug, 2000.
- JACOBS, ET et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. **Am J Clin Nutr.**83:343-9, 2006.
- JADAD, AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials** 17, 1-12, 1996.
- JANKUN, J.; SELMAN, SH.; SWIERCZ, R. Why drinking green tea could prevent câncer. **NATURE.** vol 387, 1997.
- JENNINGS, BM; LOAN, LA. Misconceptions Among Nurses About Evidence-Based Practice. **Journal of Nursing Scholarship.** 33:2, 121-127, 2001.
- JOHNSON, SK et al. Lupin kernel fibre foods improve bowel function and beneficially modify some putative faecal risk factors for colon cancer in men. **British Journal of Nutrition.** 95, 372-378, 2006.
- KAACKS R, LUKANOVA A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. **Proc Nutr Soc.** 60:91-106, 2001.
- KANG, HW; et al. Visceral Obesity and Insulin Resistance as Risk Factors for Colorectal Adenoma: A Cross-Sectional, Case – Control Study. **Am J Gastroenterol.** 105:178-187, 2010.
- KARKOW, FJA; FAINTUCH, J; KARKOW, AGM. Probióticos: perspectivas médicas. **Rev AMRIGS.** 51:38-48, 2007.
- KESSE, E et al. Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. **Int. J. Cancer.**117, 137-144, 2005.
- KIMURA, Y. et al. Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. **Cancer Sci.** 98: 590-597, 2007.
- KOK, TCM; MAANEN, JMS. Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk. **Mutation Research.** 463: 53-101, 2000.
- KÖSTNER, K et al. The Relevance of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms for Cancer: A Review of the Literature. **Anticancer Research.** 29: 3511-3536, 2009.
- LARSSON, SC.,et al. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: The Swedish Mammography Cohort. **Int. J. Cancer.** 113: 829-834, 2005.
- LIEBERMAN, DA et al. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. **JAMA.** 290:2959-67, 2003.

LIONG, MT. Roles of Probiotics and Prebiotics in Colon Cancer Prevention: Postulated Mechanisms and In-vivo Evidence. **Int. J. Mol. Sci.** 9, 854-863, 2008.

LOPES, A; IYEYASU, H; CASTRO, RMRPS. **Oncologia para a graduação**. 2ª. edição. São Paulo-SP: Tecmed, 2008. 739p.

MANTOVANI, A et al. Cancer-related inflammation. **NATURE**. 454, 436-444, 2008.

MARTINEZ ME, HENNING SM, ALBERTS DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma formation. **Am J Clin Nutr.** 79: 691–697, 2004.

MARZIALE, MHP. Produção científica da enfermagem brasileira: a busca pelo impacto internacional. **Rev Latino-am Enfermagem**. 13(3):285-6, 2005.

MARZIALE, MHP; MENDES, IAC. A enfermagem brasileira na era da informação e do conhecimento. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 13(5): 607-8, 2005.

MATSUBARA K, et al. Vitamin B6-mediated suppression of colon tumorigenesis, cell proliferation, and angiogenesis (review). **J Nutr Biochem**. 14: 246–250, 2003.

MCCARL M, et al. Incidence of colorectal cancer in relation to glycemic index and load in a cohort of women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 15:892– 6, 2006.

MELNYK, B.M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In:_____. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. p. 3-24.

MICHAUD DS, et al. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 14:138–47, 2005.

MISCIAGNA G, et al. Serum fructosamine and colorectal adenomas. **Eur J Epidemiol**. 19: 425–432, 2004.

MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L.; COSTA, R. B.L. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). **Rev. Saúde Pública**. 34 (3):251-58, 2000.

NAKAMURA, T. et al. Excessive Fat Restriction Might Promote the Recurrence of Colorectal Tumors. **Nutrition and Cancer**. 62(2), 154–163, 2010.

NEVES, F.J.; MATTOS, I.E.; KOIFMAN, R.J. Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período de 1980-1997. **Arq Gastroenterol**. 42(1):63-70, jan./mar, 2005.

NG, K et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. **J Clin Oncol**. 26:2984-2991, 2008.

NORAT, T. et al. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **J Natl Cancer Inst.** 97(12), 2005.

NORAT, T; RIBOLI, E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. **European Journal of Clinical Nutrition.** 57, 1–17, 2003.

OLIVEIRA MS et al. Associação da dieta com o câncer colorretal: revisão integrativa. **Rev enferm UFPE on line.** 4(spe):287-95, 2010.

OLIVEIRA, F.L.C. Ômega-3. In: DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Temas de nutrição em pediatria.** Fascículo 3, 2004. Volume 2, p. 16-40.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial** / Organização Mundial da Saúde – Brasília, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Documento informativo para o “**Workshop de Lisboa sobre a Promoção de Hortofrutícolas nos Países de Expressão Portuguesa**”- Genebra, Suíça, 2006.

PAPAIIOANNOU, D et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. **Colorectal Dis.** 2010.

PATEL, K; HOFFMAN, NE. The Anatomical Distribution of Colorectal Polyps at Colonoscopy. **J Clin Gastroenterol.**33(3):222–225, 2001.

PETRELLI, NJ et al. Clinical Cancer Advances 2009: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol.** 27(35):6052-6069, 2009.

PINHO MSL. Biologia Molecular do Câncer Colorretal: Uma Revolução Silenciosa em Andamento. **Rev bras Coloproct.** 28(3): 353-368, 2008.

PINHO MSL; FERREIRA LC; KLEINUBING Jr. H. Tratamento Cirúrgico do Câncer Colorretal: Resultados a Longo Prazo e Análise da Qualidade. **Rev bras Coloproct.** 26(4): 422-429, 2006.

POT, GK; et al. Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr.** 90:354–61, 2009.

PRAVIKOFF, D et al. Readiness of US nurses for evidence-based practice: many don't understand or value research and have had little or no training to help them find evidence on which to base their practice. **Am J Nurs.** 105(9):40–52, 2005.

RAFTER, J. Probiotics and colon cancer. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.** 17(5):849–859, 2003.

RAIMONDI, S et al. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. **Carcinogenesis**. 30(7):1170–1180, 2009.

RAY, JG; COLE, DEC; BOSS, SC. An Ontario-wide study of vitamin B12, serum folate, and red cell folate levels in relation to plasma homocysteine: is a preventable public health issue on the rise? **Clin Biochem**. 33: 337–343, 2000.

RIBEIRO, A.B.; CARDOSO, M.A. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. **Rev. Nutr. Campinas**, 15(2):239-245, maio/ago., 2002.

ROLLER, M et al. Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients. **British Journal of Nutrition**. 97: 676–684, 2007.

ROYNETTE CE, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. **Clinical Nutrition**. 23: 139–151, 2004.

ROYNETTE, CE. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. **Clinical Nutrition**. 23:139–151, 2004.

SANG, S et al. Wheat Bran Oil and Its Fractions Inhibit Human Colon Cancer Cell Growth and Intestinal Tumorigenesis in Apcmin/+ Mice. **J. Agric. Food Chem**. 54, 9792-9797, 2006.

SANSBURY, LB et al. The Effect of Strict Adherence to a High-Fiber, High-Fruit and Vegetable, and Low- Fat Eating Pattern on Adenoma Recurrence. **Am J Epidemiol**. 170:576–584, 2009.

SANTOS JR JCM. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais IV – Câncer de Cólon – Fatores Clínicos, Epidemiológicos e Preventivos. **Rev bras Coloproct**. 28(3): 378-385, 2008.

SANTOS JUNIOR., JCM. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais II – Câncer Colorretal – Fatores de Riscos e Prevenção. **Rev bras Coloproct**. 27(4): 459-473, 2007.

SESINK AL, et al. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. **Cancer Res**. 59:5704–9, 1999.

SHAUKAT, A; SCOURAS, N; SCHÜNEMANN, HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. **Am J Gastroenterol**. 100: 390-394, 2005.

SILVA, EJ; FREIRE, D; SOUZA, Y; ALMEIDA, E. Câncer de Cólon: Como Diagnosticá-lo? Trabalho Prospectivo. **Rev bras Coloproct**. 27(1): 020-025, 2007.

SILVA, R.V. et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer identification and surveillance of high-risk families. **Clinics**, 60(3):251-260, 2005.

SILVEIRA CS, ZAGO MMF. Pesquisa brasileira em enfermagem oncológica: uma revisão integrativa. **Rev Latinoam Enfermagem**. 14(4):614-9, 2006.

SMELTZER, CS; BARE, BC. Brunner & Suddarth. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 10ed. Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan, 2v, 2005.

SONOBE HM, BARICHELO E, ZAGO MF. A visão do colostomizado sobre o uso da bolsa de colostomia. **Rev Bras Cancerol**. 48(3):341-48, 2002.

SPENCE, R.A.J; JOHNSTON, P.G. **Oncologia**. 1a. ed. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro (RJ), 2003.

STEWART, ML et al. Evaluation of the Effect of Four Fibers on Laxation, Gastrointestinal Tolerance and Serum Markers in Healthy Humans. **Ann Nutr Metab**. 56:91–98, 2010.

SURH; YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. **NATURE**. 3:768-780, 2003.

TARTA, C. et al. Colonoscopia com magnificação de imagem no diagnóstico de carcinoma colorretal invasivo da submucosa na polipose adenomatosa familiar. **Arq Gastroenterol**, 37(2):125-128, abr./jun. 2000.

THE AMERICAN CANCER SOCIETY. Colorectal Cancer Facts & Figures 2008-2010. Atlanta: **American Cancer Society**, 2008.

THOMPSON C. Clinical experience as evidence in evidence-based practice. **Journal of Advanced Nursing**. 43(3):230–237, 2003.

UITTERLINDEN, A G et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. **Gene**. 338:143–156, 2004.

URSI, E.S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório**: revisão integrativa da literatura. 2005. 128f. Dissertação [Mestrado] – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

VIRTAMO, J et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. **JAMA**. 290(4):476-85, 2003.

WACTAWSKI-WENDE J; et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. **N Engl J Med**. 354:684 –96, 2006.

WALACE, K et al. Effect of Calcium Supplementation on the Risk of Large Bowel Polyps. **J Natl Cancer Inst**. 96:921–5, 2004.

WHITTEMORE, R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. **Nursing Research**. 54(1): 56-62, jan./feb., 2005.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. **Journal of Advanced Nursing**. 52(5):546-553, 2005.

WILKES, G; HARTSHORN, K. Colon, rectal, and anal cancers. **Seminars in Oncology Nursing**, 25(1): 32-47, 2009.

WINAWER, S.J; COHEN, A.M; FRIEDMAN, M.A; GUNDERSON, L.L. **Cancer of the colon, rectum and anus**. 1a. ed. Editora McGraw Hill – Inc.: EUA, 1995.

WORLD CANCER RESEARCH FUND AND AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective**, 1 ed. Washington, DC (EUA): American Institute for Cancer Research, 2007.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective**. Washington: American Institute for Cancer Research; 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy on diet, physical activity and health** – França, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation**. Geneva: Publications of the World Health Organization, 2003. 160p.

YAMAMOTO, S et al. Visceral Fat Area and Markers of Insulin Resistance in Relation to Colorectal Neoplasia. **Diabetes Care**. 33:184–189, 2010.

YOON, R et al. Systematic review of epidemiologic studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas. **European Journal of Cancer Prevention**. 9:151-164, 2000.

ZELLER, JL; LYNM, C; GLASS, RM. Colon cancer. **JAMA**. 296(12):1552, 2006.

ZOCK, PL. Dietary fats and câncer. **Current Opinion in Lipidology**. 12:5-10, 2001.

8. Anexos

ANEXO A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO DA PUBLICAÇÃO

Título do Artigo	
Periódico/ volume/ número/ ano	
Autores	
Formação/ Profissão do autor principal	
Instituição/ local	
País/ idioma	

2. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO

Tipo de Publicação/ Delineamento de Pesquisa (Segundo POLIT, et al., 2004 e LOBIONDO-WOOD e HABER 2006).	Pesquisa: ☐ Quantitativa ☐ delineamento experimental ☐ delineamento quase-experimental ☐ delineamento não-experimental Corte: ☐ transversal ☐ longitudinal
--	--

	Critérios de inclusão/ exclusão: _____ _____ _____ _____
Tratamento dos Dados (Análise estatística)	
Nos estudos de intervenção, qual(is) a(s) intervenção(ões) usada(s)?	Variáveis: () Independente (intervenção): _____ _____ () Dependente _____ _____ Grupos: Experimental _____ Controle _____
Resultados	
Conclusões	

Nível de evidência (Segundo MELNIK, B.M., FINEOUT-OVERHOLT, E., 2005)	☐ 1 – Revisão Sistemática (RS) ou metanálise de todos os Ensaios Clínicos Randomizados Controlados (ECRC) relevantes ou diretrizes clínicas baseadas em RS de ECRC ☐ 2– pelo menos um ECRC bem delineado ☐ 3 – ensaios clínicos bem delineados sem randomização ☐ 4 – estudos de caso-controle e de coorte bem delineados ☐ 5 – RS de estudos descritivos ou qualitativos ☐ 6 – único estudo descritivo ou qualitativo ☐ 7 – opinião de autoridades e/ ou relatório de comitês de especialistas

3. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão / exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

Autor:			Fonte:		Ano:
Título:					
Nível de evidência:					
Objetivos	Detalhamento metodológico	Fatores de risco	Resultado	Conclusão	

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA SÍNTESE DO CONHECIMENTO