

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
TABELAS E FIGURAS	4
INTRODUÇÃO	5
MATERIAL E MÉTODOS.....	7
DESENVOLVIMENTO	8
Factores Alimentares	8
Fibras.....	8
Frutas e Vegetais	12
Carne Vermelha, Processada, Peixe e Carne de Aves.....	17
Gordura.....	23
Estilo de Vida.....	25
Álcool	25
Tabaco	28
Obesidade	32
Exercício Físico	34
Padrões alimentares e de estilo de vida	37
CONCLUSÃO	39
Limitações dos estudos de associação dietética.....	39
Recomendações dietéticas.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

RESUMO

O cancro do cólon é hoje um tema com grande importância quer em termos de prevalência, quer no que diz respeito à mortalidade que lhe está associada. Os estudos epidemiológicos revelaram ao longo dos anos uma associação entre esta patologia e o estilo de vida ocidental. Apesar dos resultados sobre a relação entre cancro do cólon e determinados comportamentos se revelaram controversos, estes permitiram a sugestão de recomendações alimentares, bem como outras atitudes relacionadas com o estilo de vida. Um exemplo são os diversos estudos que têm revelado que o consumo elevado de carne vermelha e processada está relacionado com um risco aumentado de cancro do cólon. Por outro lado, o peixe tem-se destacado como uma fonte de proteínas mais segura e saudável. No que diz respeito ao efeito protector das fibras, frutas e legumes, apesar da controvérsia existente, há a sugestão de um efeito preventivo associado ao aumento da sua ingestão. No que diz respeito ao estilo de vida, a manutenção de um peso adequado, a prática de actividade física regular, bem como a evicção de dois conhecidos comportamentos de risco da sociedade, o consumo de álcool e de tabaco, apresentam uma evidente redução de risco do desenvolvimento de uma das patologias secundárias ao crescimento económico e social. Com base nesta evidência, é natural que a promoção de um estilo de vida saudável tenha impacto na prevenção primária da patologia, cuja incidência é modificável.

PALAVRAS-CHAVE: cancro do cólon, prevenção primária, estilo de vida, dieta

ABSTRACT

Colon cancer is nowadays a subject of great importance in what concerns not only to prevalence, but also to mortality. Epidemiological studies over the years have shown an association between this disease and the Occidental lifestyle. Although the results about the connection between colon cancer and certain behaviors have proved to be controversial, these allowed the suggestion of nutritional recommendations, and other measures related to lifestyle. An example is that several studies have shown that high consumption of red and processed meat is associated with an increased risk of colon cancer. On the other hand, the fish has been highlighted as a safe and healthy source of protein. With regard to the protective effect of the fibers, fruits and vegetables, although controversy exists, there is a suggestion of a preventive effect related with the increased ingestion. Regarding to the lifestyle, maintaining a proper weight, regular physical activity, as well as avoidance of two known society risk behaviors, alcohol and tobacco, have an obvious reduction of the risk of developing one of pathologies that are linked to economic and social growth. Based on this evidence, it is expected that the promotion of a healthy lifestyle has an impact on the primary prevention of the disease, whose incidence is modifiable

KEYWORDS: colon cancer, primary prevention, lifestyle, diet

LISTA DE ABREVIATURAS

CC – Cancro do Cólon

EPC – Estudos Prospectivos de Coorte

IMC – Índice de Massa Corporal

ICA – Índice Cintura-Anca

PA – Perímetro Abdominal

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Estudos sobre a influência das fibras no risco do CC.

Tabela 2. Estudos sobre a influência das frutas e legumes no risco do CC.

Tabela 3. Estudos sobre a influência da carne vermelha, processada, peixe e carne de aves no risco do CC.

Tabela 4. Estudos sobre a influência da gordura animal no risco do CC.

Tabela 5. Estudos sobre a influência do álcool no risco do CC.

Tabela 6. Estudos sobre a influência do tabaco no risco do CC.

Tabela 7. Estudos sobre a influência da obesidade no risco do CC.

Tabela 8. Estudos sobre a influência da actividade física no risco do CC.

INTRODUÇÃO

As neoplasias são a segunda principal causa de morte nos países industrializados, imediatamente a seguir às doenças cardiovasculares.

De entre as neoplasias que mais se destacam relativamente à incidência e mortalidade encontra-se o cancro do cólon (CC), neoplasia gastrointestinal mais frequente, quarta maior causa de morte por cancro e segunda mais prevalente no mundo, sendo a incidência maior no sexo masculino do que no sexo feminino, aumentando com a idade (90% dos casos ocorrem depois dos 50 anos). Estima-se que 5% a 6 % da população irá ao longo da sua vida desenvolver uma forma de cancro do cólon.

O CC pode afectar todas as regiões do mundo, apresentando, no entanto variações conforme as mesmas. As regiões que se destacam pelas suas elevadas taxas de incidência são: a Europa ocidental, a Austrália, a Nova Zelândia, o Japão e os EUA, isto é, países que apresentam um elevado desenvolvimento sócio-económico, cuja incidência é 4 vezes superior em comparação com países em desenvolvimento (países da América do Sul e Central, África e Ásia). Contudo, as taxas de incidência nestes países estão a crescer rapidamente à medida que estilo de vida ocidental é adoptado, sendo a Europa de Leste um exemplo flagrante deste fenómeno.

(1)

Por outro lado, estudos efectuados em populações emigrantes demonstram que as que se deslocam de regiões onde a incidência do CC é baixa para regiões de elevada incidência adoptam as taxas dos países em que são acolhidos. (2)

Os resultados destes estudos, bem como as variações regionais acentuadas na incidência do CC, sugerem uma forte influência dos factores ambientais na carcinogénese do cólon, destacando-se assim a variação de padrões alimentares e de estilo de vida entre as diferentes regiões mencionadas.

Nos países poucos desenvolvidos cerca de 80% da energia total tem como fonte os vegetais, as frutas e os cereais, enquanto que apenas 15% provém dos lípidos, açúcares simples e proteína animal. Com o fenómeno da industrialização verifica-se uma diminuição do aporte de vegetais, frutas e hidratos de carbono complexos e um aumento do consumo de proteína animal e gorduras. Associado a este aumento energético, ocorre uma sedentarização crescente que conduz à obesidade. Todos estes factores associados ao consumo elevado de álcool e tabaco, característico das populações dos países desenvolvidos, permitem explicar as taxas de incidência de CC verificadas nestes países, estimando-se que 60% a 80 % dos casos de CC nos países ocidentais se deve ao seu estilo de vida e padrões alimentares adoptados. (3)

Existe uma extensa literatura internacional que visa evidenciar esta associação entre estes factores de risco e CC.

Com esta revisão pretende-se ter uma visão global da influência destes diferentes factores de risco modificáveis no desenvolvimento do CC, com o propósito final de melhor interpretar a interacção de todos estes no processo carcinogénico do CC. É também objectivo elaborar recomendações sobre o estilo de vida que permitam melhorar a compreensão destes factores de risco e fornecer recomendações dietéticas que permitam prevenir, ou pelo menos reduzir, o risco do desenvolvimento desta patologia, bem como outras doenças crónicas, tais como a obesidade e doenças cardiovasculares, uma vez que estas estão também associadas a estes factores de risco.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho terá como base uma revisão da literatura publicada nos últimos 10 anos em língua portuguesa, espanhola e inglesa sobre o tema, com destaque para a revisão de estudos prospectivos de coorte e meta-análises recentemente publicados, cujos resultados se caracterizam pela sua maior fiabilidade, permitindo assim obter conclusões fiáveis sobre se determinado factor pode ser classificado como protector ou de risco. A pesquisa será realizada nas bases de artigos médicos PubMed, Medline, Cochrane, entre outros, com as seguintes palavras-chave: “Fibre + cólon cancer”; “Fruits and vegetables + cólon cancer”; “red and processed meat + cólon cancer”; “fish+cólon câncer”; “animal fat + cólon câncer” “nutrition+cólon cancer”; “diet + cólon cancer”; “alcohol + cólon cancer”; “tobacco + cólon cancer”; “physicalactivity + cólon cancer”, “obesity + cólon cancer”, “lifestyle + cólon cancer”; “dietary patterns + cólon câncer” e as suas respectivas traduções para espanhol e português, entre outros.

DESENVOLVIMENTO

FACTORES ALIMENTARES

Fibras

A hipótese de que o consumo adequado de fibras têm uma acção protectora no desenvolvimento do CC iniciou-se com Burkitt, o qual conclui esta relação com base na observação de baixas taxas de incidência de cancro do cólon em populações rurais de África, que consumiam fibras em elevadas quantidades. (4)

As duas principais fontes de fibras são as frutas, os legumes e os cereais. Este último grupo representa 70% da fonte energética da alimentação em países em desenvolvimento, contrastando com 20% em países desenvolvidos. (5)

Diversos mecanismos estão atribuídos a estes polissacarídeos não absorvíveis no sentido de sustentar o seu efeito protector na carcinogénese cólica:

- Aceleração do trânsito intestinal, levando a uma redução do período de contacto entre mucosa cólica e agentes carcinogénicos
- Aumento do volume fecal por aumento do conteúdo em água e consequente diluição de agentes promotores de carcinogénese da mucosa
- Absorção de sais biliares, agentes potencialmente carcinogénicos
- Aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) através de fermentação bacteriana das fibras alimentares, diminuindo assim o pH do lúmen, o que inibe a conversão de ácidos biliares em compostos com efeito carcinogénico. (2)

Existe assim uma base biológica que indica um potencial efeito protector das fibras em relação ao CC, justificando uma pesquisa epidemiológica deste potencial anti-carciongénico.

Tem-se no entanto verificado uma grande inconsistência entre a diversa literatura epidemiológica publicada nesta área. Os estudos caso-controlo efectuados nos anos 90 tendem em sustentar um forte papel protector das fibras de cerca de 50% em muitos estudos deste género, indo assim ao encontro da fundamentação biológica. No entanto, os resultados de estudos prospectivos de coorte (EPC) têm-se apresentado inconsistentes, sendo que a evidência do efeito protector das fibras continua controverso. (6)

Os resultados encorajadores dos estudos caso-controlo podem ser explicados por vieses causados pela recolha da informação alimentar após o diagnóstico de CC, o que leva a uma maior recordação de comportamentos de risco por parte dos indivíduos afectados. Por outro lado, a inconsistência dos resultados dos EPC podem dever-se a uma série de falhas que estes estudos podem acarretar.

Um dos maiores EPC até à data realizados, o European Prospective Investigation into Câncer and Nutrition (EPIC), envolveu cerca de meio milhão de participantes recrutados em diversos centros provenientes de 10 países europeus. Neste estudo, a informação alimentar recolhida pelos questionários foi posteriormente calibrada através de um método de recordação dietética das últimas 24-horas de forma a reduzir possíveis erros de quantificação de fibras. Após um follow-up médio de 11 anos e documentados cerca de 5000 casos, uma associação inversa e estatisticamente significativa foi obtida neste estudo entre CC e consumo de fibras alimentares. Verificou-se um efeito protector de 12% em ambos os sexos por cada aumento de 10g/dia de fibras, após ajustamento para diversas variáveis nutricionais e relacionadas com o estilo de vida, que poderiam influenciar estes

resultados. Não se observou diferenças na incidência de CC proximal e distal relacionado com o consumo de fibras.(7)

Uma meta-análise de 2011, que incluiu 25 EPC, reunindo assim cerca de 1.7 milhões de participantes e 12 000 casos de CC, obtendo assim uma forte poder estatístico. Conclui-se que por cada 10g/dia de ingestão de fibras o risco de desenvolvimento de CC era reduzido em cerca de 11%. (8)

Num largo EPC efectuado em 2006 por Schatzkin et al, cerca de meio milhão de indivíduos participaram neste estudo observacional, e ao longo de um período de follow-up de cerca de 5 anos detectaram-se 3000 casos. Os resultados obtidos neste estudo foram desapontantes. Não se verificou uma relação protectora entre consumo de fibras e carcinoma do cólon. Embora inicialmente se tenha verificado uma relação inversa estatisticamente significativa, esta atenuou-se após ajustamento para diversos factores relacionados com o CC. Estes resultados podem ser explicados pelo método de avaliação dietética utilizado neste estudo. Os hábitos alimentares obtidos dos participantes deste estudo foram recolhidos através de questionários de frequência alimentar, os quais conduzem a erros de medição dietética, levando assim a uma distorção dos resultados obtidos. A análise da relação entre o consumo elevado de fibras com localizações específicas de CC não evidenciou qualquer associação. Nenhuma interacção foi observada com as diversas covariáveis usadas no modelo ajustado. (9)

Na tentativa de avaliar a existência de uma associação entre consumo de fibras e CC, Park et al analisaram de modo conjunto 13 EPC, reunindo cerca de 700 000 participantes. Durante um follow-up que variava de 6 a 20 anos entre os estudos, identificaram-se cerca de 8000 casos de CC. À semelhança dos resultados do estudo anterior, resultados inicialmente significativos, atenuaram-se após ajustamento para diversos factores de risco, verificando-se que uma dieta rica em fibras não conduz a uma protecção do CC. (10)

A análise dos resultados destes estudos demonstra que presentemente permanece uma evidência duvidosa relativamente à diminuição de risco do CC com o consumo de fibras.

1-Esta inconsistência pode dever-se: existência de outros factores de risco dietéticos e de estilo de vida desconhecidos que não foram utilizados nos modelos de ajustamento, levando a resultados falsamente positivos. Recomenda-se assim o ajustamento futuro para o máximo de factores de risco conhecidos. 2- A utilização de inquéritos alimentares para avaliar a ingestão de fibras, os quais podem acarretar erros de mensuração e diluir assim os resultados. Será assim importante em futuros estudos encontrar novos métodos de avaliação dietética mais precisos ou utilizar métodos de correcção desses erros de medição. 3- A avaliação dos hábitos alimentares efectuada apenas no início do estudo, ignorando possíveis alterações durante o follow-up pode também conduzir ao desvio dos resultados.

Apesar dos estudos analisados apresentarem resultados contraditórios, os conhecimentos biológicos referentes aos possíveis mecanismos de interferência das fibras alimentares no processo carcinogénico do cólon permitem recomendar de uma forma sensata um aumento da ingestão de fibras, tanto mais que o estudo EPIC, estudo que apresentava uma elaboração com maior rigor e consistência no que diz respeito a diversas falhas associadas aos estudos dietéticos, concluiu um efeito protector.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Fibras	Murphy et al [7]	Estudo de coorte	Associação inversa de 12% por cada aumento de 10g/dia de fibras
	Aune et al [8]	Meta-análise	Associação inversa de 11% por cada aumento de 10g/dia de fibras
	Shatzkin et al [9]	Estudo de coorte	Nenhuma associação verificada entre consumo de fibras e CC.
	Parket et al [10]	Meta-análise	Nenhuma associação verificada entre consumo de fibras e CC.

Tabela 1. Estudos sobre a influência das fibras no risco do CC.

Frutas e Vegetais

O interesse da investigação pela existência de um efeito protector do consumo de frutas e legumes no CC é sustentado por três tipos de argumentos: plausibilidade biológica, estudos experimentais em animais e resultados obtidos em estudos caso-controlo.

As frutas e legumes são ricos em vitamina C, folato, fibras, flavonóides, ácidos fenólicos, carotenóides e outros antioxidantes e micronutrientes com efeitos antitumorais demonstrados em modelos experimentais tais como: indução de apoptose e reparação de DNA, activação de

enzimas de fase I e II, com capacidade de eliminar o efeito carcinogénico de certos compostos e efeito antioxidativo ao nível dos lípidos e do DNA. (11)

Apesar do interesse pelas frutas e legumes se iniciar em 1975, só a partir dos anos 90 é que surgiram importantes estudos epidemiológicos que demonstraram uma relação entre este grupo alimentar e o desenvolvimento do CC. Do conjunto desses estudos ressalta assim uma grande inconsistência nos resultados obtidos nos diferentes estudos efectuados ao longo dessa década. Inicialmente verificou-se resultados encorajadores com estudos caso-controlo que indicavam uma forte associação protectora entre as frutas e legumes e o CC, levando em 1997 a World Cancer Research Found a concluir a existência de uma convincente redução de risco de cancro com o consumo de frutas e legumes. Contudo, os resultados obtidos a partir de EPC vieram contrariar estas conclusões, demonstrando não existir qualquer relação com o CC, levando a WCRF a regredir as suas conclusões em 2007 para um efeito provável ou sugestivo, mas limitado das frutas e legumes no CC. Estes resultados inconsistentes podem ser devido a limitações que existem tanto nos estudos caso-controlo como nos EPC. No que diz respeito aos estudos caso-controlo, a principal limitação que lhe está associada é o desenvolvimento de vieses devido à recolha de informação alimentar após o diagnóstico de CC, o que leva a uma maior recordação de comportamentos de risco por parte dos indivíduos afectados. Relativamente às limitações dos EPC que podem conduzir a resultados inconsistentes, estas podem ser diversas: amostras de pequenas dimensões, falta de heterogeneidade nas quantidade de frutas e legumes ingeridos pelas diferentes populações englobadas, falta de análise dos resultados em função de localizações específicas do cólon (isto porque determinado efeito pode ser só observado para um determinado local e ausente noutra), a utilização de questionários alimentares, cujos registos alimentares referidos pelos participantes podem não corresponder à realidade. Todos estes factores podem conduzir a uma diluição de resultados e mascarar assim uma relação inversa entre o consumo de frutas e

legumes e o CC. (12) Numa análise conjunta de 14 estudos de coorte, o que permitiu uma maior força estatística deste estudo, não se verificou uma redução de risco de CC associado a ingestões aumentadas de frutas e legumes. Porém, o estudo revelou que os grupos de indivíduos com ingestões mais baixas de frutas e legumes apresentavam um risco aumentado de desenvolver CC. Koushiket al analisaram também a relação entre consumo de frutas e legumes com localizações específicas de cancro do cólon, tendo-se encontrado uma redução de 26% de risco de CC distal entre os grupos de maior consumo com os de menor consumo de frutas e legumes. (13)

Um largo estudo de coorte realizado por Parketal, envolvendo cerca de meio milhão de participantes, detectou ao longo de um follow-up de 5 anos cerca de 3000 casos de CC. Neste estudo a informação sobre a ingestão de alimentos foi obtida a partir de questionários de frequência alimentar tendo-se obtido uma ampla variedade quantitativa de ingestão de frutas e legumes. Após a análise estatística dos dados observou-se que a elevada ingestão de frutas e legumes não se relacionava com a diminuição do risco de CC após ajustamento dos dados para outros factores de risco de CC. Verificou-se no entanto uma diminuição de risco de CC estatisticamente significativa de cerca de 18% relacionada com o consumo elevado de legumes, mesmo após ajustamento para outros factores de risco. Quando a análise foi limitada por localização específica do cólon, verificou-se que o consumo de legumes diminuía o risco de CC distais, enquanto que para localizações proximais não se verificaram quaisquer relações. Observou-se ainda que ingestões muito reduzidas de frutas e legumes aumentam o risco de CC em cerca de 20% a 25%. (14)

The European Prospective Investigation into Câncer and Nutrition realizou também um largo estudo de coorte sobre a associação entre consumo elevados de frutas e legumes e o CC. Após a análise dos dados e ajustamento dos resultados por diversas covariáveis verificou-se uma associação inversa entre ingestão de frutas e legumes e CC. Observou-se ainda uma

interacção entre a ingestão de frutas e legumes e o tabaco. Nos indivíduos fumadores, o aumento do consumo de frutas e legumes aumentava o risco de CC, enquanto que nos fumadores com menor consumo de frutas e legumes esse risco era menor. Observa-se assim a possibilidade que componentes do tabaco possam não só anular mas converter os efeitos anti-carcinogénicos de certos agentes, como o B-caroteno, em agentes pro-carcinogénicos. Outra interacção verificada foi em relação com a carne vermelha e processada. Nos indivíduos com elevados consumo destes alimentos e que simultaneamente apresentavam consumo de fruta e legumes verificavam um menor risco de desenvolver CC quando comparado com indivíduos que apresentavam baixos consumos de frutas e legumes e elevados consumos de carne vermelha e processada. (15)

Os resultados destes estudos permitem concluir que a evidencia de que o elevado consumo de frutas e legumes reduz o risco de CC continua controverso. Esta inconsistência pode estar associada a diversos factores: a análise conjunta de frutas e legumes pode dificultar a verificação de associações entre consumo de frutas e legumes e CC, associações essas que poderiam verificar-se se a análise fosse efectuada para grupos mais específicos de fruta ou legumes, permitindo simultaneamente identificar componentes específicos desses alimentos com efeito anti-tumoral. Erros na avaliação alimentar dos participantes através de questionários de frequência alimentar pode também contribuir para a diluição dos resultados conduzindo assim a resultados nulos.

Não obstante, verificou-se que consumos residuais aumentam o risco de CC, sugerindo a necessidade de se consumir quantidades mínimas diárias de frutas e legume para evitar esse risco aumentado.

Verificou-se ainda uma maior protecção para CC distais do que proximais. Isto pode dever-se a etiologias diferentes destes carcinomas. Componentes das frutas e legumes poderiam assim actuar mais nos mecanismos dos CC distais do que nos proximais.

O estudo EPIC sugeriu uma interacção das frutas e legumes com o tabaco e com a carne vermelha e processada, levando deste modo à recomendação da cessação tabágica de forma a potenciar os efeitos das frutas e legumes. Quanto à carne vermelha e processada, os componentes das frutas e legumes poderão provocar o efeito de diminuição do potencial carcinogénico destes elementos, reforçando assim o consumo de frutas e legumes.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Frutas e Legumes	Koushiket al [13]	Meta-análise	Ingestão residual de frutas e legumes aumenta o risco de CC em 25%.
	Parquet al [14]	Estudo de coorte	Ingestão residual de frutas e legumes aumenta o risco de CC em 25%.
	Van Duijnhoven et al [15]	Estudo de coorte	Associação inversa observada entre consumo elevado de frutas e legumes e CC.

Tabela 2. Estudos sobre a influência das frutas e legumes no risco do CC.

Carne Vermelha, Processada, Peixe e Carne de aves

A hipótese de que o consumo de carne estaria associado a um aumento do risco de cancro do cólon foi colocada em 1975 com um estudo ecológico publicado por Armstrong e Doll, os quais concluíram que as regiões do mundo onde a incidência e mortalidade por CC era maior, apresentavam consumos de proteína animal paralelamente superiores. Desde então, o interesse por obter explicações cientificamente bem fundamentadas sobre esta associação, levou a que estudos epidemiológicos mais rigorosos, nomeadamente estudos casos controlo e prospectivos, se iniciassem. (16)

Diversos mecanismos são propostos no sentido de explicar o potencial carcinogénico da carne vermelha e processada sobre o epitélio da mucosa cólica:

- Efeitos mutagénicos de aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que se formam a partir da creatinina. Estes agentes químicos não estão naturalmente presentes na carne. Formam-se durante a preparação da carne sujeita a elevadas temperaturas e durante longos períodos de tempo (grelhados, fritos) originando a típica superfície escura/acastanhada, local onde se encontram estes agentes químicos carcinogénicos.
- Formação endógena intra-luminal de compostos N-nitrosos a partir do heme proveniente da mioglobina e hemoglobina presente na carne vermelha e processada em grandes quantidades, o qual estimula a produção de estes compostos carcinogénicos no sistema gastrointestinal.
- Nitritos e nitratos adicionados nas carnes processadas, de forma a permitir a sua conservação, conduz a um aumento da exposição da mucosa cólica compostos N-nitrosos, nitrosaminas e seus precursores de forma exógena. (17)

Por outro lado, o elevado consumo de peixe rico em ácidos gordos n-3 tem sido sugerido como protector do desenvolvimento do CC. Esta hipótese tem sido fortemente associada devido ao facto dos ácidos gordos n-3 apresentarem um efeito anti-carcinogénico sustentado num efeito anti-inflamatório por inibição da cascata do ácido araquidónico impedindo assim o crescimento de diversas células tumorais. (18)

O European Prospective Investigation into Câncer and Nutrition (EPIC) analisou a existência de uma associação entre o consumo de carnes vermelha, carne processada, peixe e cerne de aves e CC através de EPC que englobou meio milhão de indivíduos provenientes de 10 países europeus após um follow-up médio de 5 anos, tendo-se detectado cerca de 900 casos de tumores localizados no cólon. A grande heterogeneidade da amostra permitiu assim obter uma grande variedade de ingestão destes alimentos. De referir ainda que a informação dietética inicialmente colhida no início do estudo com inquéritos alimentares foi posteriormente calibrada para reduzir erros de mensuração dietética.

Conclui-se então uma relação positiva entre a ingestão de carnes vermelhas e processadas com o cancro do cólon. Os indivíduos com maior ingestão de carne vermelha e carne processada apresentavam riscos aumentados de 36% e 55%, respectivamente, em relação aos indivíduos de menor consumo, sendo risco maior para tumores localizados no cólon esquerdo. Uma associação inversa de 54% foi observada nos indivíduos com maiores ingestões de peixe comparativamente com os grupos de maior consumo. Estes resultados estatisticamente significativos foram obtidos após ajustamento para diversos factores alimentares e de estilo de vida.

Não se verificou neste estudo qualquer relação entre o consumo de carne de aves e o cancro do cólon. (19)

Chan et al, numa meta-análise publicada em 2011 de 24 estudos prospectivos provenientes de países europeus, americanos e asiáticos, verificou a existência de um aumento do risco de desenvolver CC com o aumento da ingestão de carne vermelha e processada. O risco, segundo o estudo, aumentava em 25%, 17% e 24% por cada aumento de 100g/dia de carne vermelha, carne processada, carne vermelha e carne processada respectivamente, sem diferenças observadas entre sexos. Conclui-se também que o risco aumentava de forma linear até aos 140g/dia de ingestão, sendo que a partir de ingestões superiores o aumento do risco é menos acentuado. (20)

No The Swedish Mammography Cohort, Larsson et al detectaram uma associação positiva entre o elevado consumo de carne vermelha e a incidência de CC. Neste largo estudo de coorte, indivíduos com consumos de carne vermelha superiores a 94g/dia apresentavam um risco aumentado de 32% em relação a indivíduos com consumos inferiores a 50g/dia. Quando a análise foi restringida a localizações específicas do cólon, uma associação 2 vezes superior foi verificada nos indivíduos com maior ingestão de carne vermelha em relação ao desenvolvimento de cancro do cólon distal. Nenhuma associação foi observada para regiões proximais do cólon. Por outro lado, uma relação inversa modesta foi observada para o consumo de carne de origem aviária. Indivíduos que consumiam este tipo de carne uma vez por semana tinham um risco 25% inferior do que aqueles que nunca comiam ou raramente o faziam. Estes resultados foram obtidos após ajustamento para diversos factores de risco para o CC, pois indivíduos com elevado consumo de carne vermelha têm uma maior probabilidade de terem um Índice de Massa Corporal mais elevado, maior consumo de álcool, de tabaco, de gordura saturada e menor consumo de fibras, frutas e legumes, bem como uma menor probabilidade de realizar exercício físico. (21)

Uma meta-análise de 2007 procurou investigar a associação entre o consumo de peixe e o cancro do cólon. Após reunir 22 estudos de coorte prospectivos, análise conjunta destes

estudos revelou que os indivíduos no quartil de maior consumo de peixe apresentavam uma redução de risco de cancro do cólon de cerca de 12% em comparação com o grupo de indivíduos no quartil inferior de consumo. Quando se analisou apenas os estudos em que a diferença a categoria de maior consumo e de menor consumo era de pelo menos 7 vezes por semana, a redução de risco elevou-se para 22% e que por cada consumo extra de peixe por semana uma redução de 4% era observada. (22)

Um EPC realizado por Rohermann e colaboradores concluiu que o consumo elevado de aminas heterocíclicas era promotor de carcinogénese cólica. Um risco aumentado de 47% foi verificado entre participantes no quartil superior de consumo de aminas heterocíclicas comparativamente com os participantes de menor consumo. Estes resultados eram sobretudo devido ao efeito destes compostos no cólon distal, pois um risco aumentado de 74% foi observado após analisar os dados recolhidos exclusivamente para o cólon distal. Foi ainda realizada uma análise em função do grau em que a carne estava queimada. Indivíduos que consumiam maior quantidade de carne fortemente queimada tinham maior probabilidade de desenvolver CC. Estes resultados foram obtidos após ajustamento para diversas co-variáveis potencialmente influenciadoras do cancro do cólon. Dado que a formação das aminas heterocíclicas depende da carne utilizada, tipo de método de confecção e grau com que a carne é queimada, nos questionários de frequência alimentar procurou-se obter informação sobre estes três factores de modo a obter uma quantidade real de aminas heterocíclicas produzidas. (23)

Ferruci et al, também detectaram através de estudo coorte uma associação positiva entre o consumo elevado de aminas heterocíclicas e o CC. (24)

Diversas conclusões podem ser feitas em função dos resultados obtidos nestes estudos analisados:

- 1- Verifica-se que a carne vermelha e processada está associada positivamente ao CC. Esta associação parece ser maior para a carne processada do que para a carne vermelha. Isto pode ser devido aos nitritos e nitratos adicionados pela indústria alimentar no processamento das carnes, aumento da exposição de de a compostos N-nitrosos de origem exógena, compostos estes que não são adicionados nas carnes vermelhas (não processadas pela indústria). De referir ainda que o aumento do risco parece ser maior para os tumores distais podendo estar associado a etiologias diferentes do CC distal e proximal. Os mecanismos carcinogénicos induzidos pela carne estão assim mais associados aos eventos moleculares que conduzem a carcinomas do cólon distal.
- 2- Observou-se uma relação inversa entre consumo elevados de peixe e a ocorrência de tumores do cólon. Esta associação inversa foi maior para tumores de localização distal do que proximal, sugerindo que os ácidos gordos n-3 terão um papel anti-carcinogénico nos mecanismos moleculares desse tipo de carcinoma.
- 3- Quanto ao consumo de carne aviária a evidência apresentou-se menos consistente, tendo-se observado a inexistência de qualquer relação protectora do estudo EPIC. Nenhuma relação positiva foi encontrada, concluindo-se assim que estes resultados poderão estar associados à ausência de heme e de produtos aditivos encontrados nas carnes vermelhas, processadas ou não.
- 4- Por fim, os estudos em que a relação da carcinogénese cólica com as aminas heterocíclicas foi abordada, demonstraram um aumento de risco destes compostos com o cancro do cólon, tendo a evidência sido superior com tumores distais.

Em suma, é possível recomendar uma baixa ingestão de carnes vermelhas e processadas e de modo inverso, um consumo adequado de peixe rico em ácidos gordos n-3, uma vez que o níveis de ingestão destes alimentos são habitualmente baixos.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Carne Vermelha e Carne Processada Peixe e Aves Aminas Heterociclicas	Noratet al [19]	Estude de coorte	Associação positiva entre consumo de carne vermelha e processada e CC; Relação inversa entre consumo de peixe e CC; Nenhuma relação observada para carne de aves.
	Chanet al [20]	Meta-análise	Carne vermelha e processada aumenta o risco de CC.
	Larssonet al [21]	Estudo de coorte	Carne vermelha aumenta risco de CC. Consumo de carne de aves diminui o risco.
	Geelenet al [22]	Meta-análise	Consumo elevado de peixe protege o desenvolvimento de CC.
	Rohrmannet al [23]	Estudo de coorte	Consumo de aminas heterocíclicas aumenta o risco de CC
	Ferrucciet al [24]	Estudo de coorte	Consumo de aminas heterocíclicas aumenta o risco de CC

Tabela 3. Estudos sobre a influência da carne vermelha, processada, peixe e carne aviária no risco do CC.

Gordura Animal

A gordura animal é maioritariamente gordura saturada. A sua relação com o CC têm sido investigada em diversos estudos epidemiológicos, mas os resultados têm-se mostrado inconsistentes, com estudos a revelarem associações positivas e outros sem demonstrarem qualquer relação. (25)

Teoricamente, existem explicações biológicas que sustentam a procura por esclarecer se existe ou não uma relação entre consumo de gorduras e CC: a nível intestinal, a digestão das gorduras está associada à secreção de ácidos biliares primários. Estes ácidos biliares primários são posteriormente convertidos em ácidos biliares secundários pela flora intestinal, conduzindo a alterações da mucosa cólica e promoção da carcinogénese cólica. (26) Por outro lado, a gordura saturada está associada a um estado pró-inflamatório e a um aumento de concentrações de TGF- β 1, mecanismos estes que podem promover a carcinogénese das células epiteliais da mucosa cólica. (27)

O Women Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial (WHI) consistiu num estudo randomizado que tinha como objectivo avaliar os efeitos de uma dieta pobre em gordura na incidência do CC. Após dividir um total de 48835 de mulheres pós-menopáusicas entre os 50 e 80 anos, num grupo intervencionado, cuja redução de ingestão de gorduras foi de 10% ao longo do estudo em relação ao grupo de controlo, o qual foi indicado a continuar a sua alimentação habitual. Verificou-se que após um follow-up de cerca de 8 anos, não existiu uma diminuição do risco de CC com uma redução na dieta da ingestão de gorduras de cerca de 10%. (28)

Uma meta-análise realizada em 2009, incluiu 6 EPC e 3 estudos caso-controlo que avaliaram a relação entre a ingestão de alimentos que continham gordura animal e o CC. Neste estudo foram realizadas 3 meta-análises, uma primeira envolvendo apenas os estudos de coorte

prospectivos, uma segunda meta-análise envolvendo apenas os estudos caso-controlo e finalmente uma terceira englobando todos os estudos (tanto os estudos de coorte como os estudos caso-controlo). Em nenhuma das 3 se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de alimentos ricos em gordura animal e cancro do cólon. (29)

Pode-se assim concluir que não existe evidência clara entre a ingestão de gordura de origem animal e o desenvolvimento do CC.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Gordura Animal	Alexanderet al [28]	Meta-análise	Nenhuma associação observada entre consumo de gorduras e CC.
	Beresford et al [29]	RCT	Nenhuma associação observada entre consumo de gordura e CC.

Tabela 4. Estudos sobre a influência da gordura animal no risco do CC.

ESTILO DE VIDA

Álcool

A World Health Organization estima que existem cerca de 2 biliões de pessoas que consomem álcool por todo o mundo regularmente [30], o qual é conhecido como sendo um factor de risco importante de cancro enquadrado naturalmente, dentro dos factores de risco modificáveis. [31]

Estudos experimentais têm demonstrado que o álcool exerce essencialmente o seu efeito carcinogénico à custa de um dos produtos do seu metabolismo, o acetaldeído. Pode induzir hipometilação de DNA via mecanismo anti-folato. Presente em elevadas concentrações no lúmen intestinal após a ingestão e oxidação do álcool por desidrogenases presentes no cólon, pode directamente causar lesões celulares e mutações genéticas ou indirectamente por interferência na absorção de nutrientes com potencial anticarcinogénico como o folato ou cálcio. Tem demonstrado ainda um efeito estimulador da proliferação celular. [32]

Num largo estudo prospectivo realizado por Ferrari et al em 2007, uma associação positiva e estatisticamente significativa foi verificada para consumos elevados de álcool e CC. Indivíduos com consumos diários médios de álcool ao longo da vida entre 30 e 60 g/dia apresentavam um risco 50% superior de cancro do cólon distal do que os não consumidores ou consumidores de menos de 5g/dia, em ambos os sexos. Para consumos superiores a 60g/dia esse risco era de 2 x superior. Nenhuma relação foi observada para o cancro do cólon proximal. Não consumidores, ex-consumidores e consumidores moderados (5 a 15g/dia e 15 a 30g/dia) apresentavam o mesmo risco de desenvolverem CC. Relativamente ao tipo de bebidas alcoólicas e a sua associação com o CC, observou-se que a partir de consumos de cerca de 20 a 40 g/dia de cerveja um aumento de risco de 33%, o qual se elevava para 42% quando a ingestão era superior a 40g/dia, em ambos os sexos. Nenhuma relação

estatisticamente significativa foi observada para o vinho, bebidas espirituosas e licores neste estudo. De referir ainda que uma interacção entre ingestão de álcool e folato foi verificada. Indivíduos com baixa ingestão de folato e com um consumo de álcool de 14 g/dia apresentava um risco aumentado de CC, enquanto que indivíduos com uma ingestão elevada de folato e uma média de consumo de álcool de cerca de 30g/dia não apresentavam risco. [33]

Uma meta-análise de 57 estudos, 27 estudos de coorte e 34 estudos caso-controlo, abrangendo uma grande variedade geográfica verificou um efeito causal entre consumo elevado de álcool e CC. Para consumidores moderado (2-3 copos/dia) e pesados (> 4 copos/dia) o risco de cancro do cólon era de 21% e 52% comparativamente com não consumidores de bebidas alcoólicas, em ambos os sexos. Nenhuma associação específica para o cólon proximal ou distal foi observada. Heterogeneidade foi detectada nos resultados estratificados por localização geográfica, verificando-se um risco superior nos estudos de origem asiática e um menor risco nos estudos efectuados na Europa Ocidental. Numa análise de relação dose-resposta, um aumento linear do risco foi observado em função da dose. Um consumo de 10, 25, 50 e 100g/dia de álcool o risco aumentava em 7%, 18%, 38% e 82%, comparativamente com não consumidores. [34]

Numa análise conjunta de 5 estudos de coorte referentes à população asiática uma forte relação de causa-efeito foi encontrada. Quando os consumidores ingeriam mais de 23g/dia, 23-46g/dia, 46-70g/dia, e 70-92g/dia, o risco de desenvolver cancro do cólon aumentava de 42% a 200%, comparativamente com os não consumidores. Este risco aumentava consideravelmente quando se excluía da categoria de não consumidores os ex-consumidores, ficando como grupo de referência os que nunca tinham consumido álcool. Não se observou heterogeneidade dos resultados entre mulheres e homens. Observou-se ainda uma interacção entre o índice de massa corporal e o álcool. Para os mesmos níveis de consumo de álcool, indivíduos com menor índice de massa corporal apresentavam maior risco de

desenvolver CC do que indivíduos com maior índice de massa corporal. Isto pode ser devido a um aumento da sensibilidade à insulina provocada pelo álcool [35], a qual está diminuída nos obesos. Assim o efeito carcinogénico do álcool estaria parcialmente anulado em indivíduos obesos, por via do seu potencial benéfico na resistência insulínica presente nesta população específica. Nenhuma interacção foi verificada com o folato. [36]

A análise destes estudos permite-nos concluir que a ingestão de álcool está associada a um risco aumentado de desenvolver CC em forma de dose-resposta tanto em homens como em mulheres. Verifica-se no entanto que essa associação é maior para populações asiáticas do que para populações de ocidentais, sugerindo assim que alterações genéticas presentes nestas populações possam potenciar o efeito carcinogénico do álcool, tal como uma variante da enzima aldeído desidrogenase que tenham uma menor actividade metabolizadora do acetaldeído, permanecendo em concentrações elevadas no sangue durante mais tempo. [37]. Esta evidência é tanto sugerida pelos resultados da meta-análise quando realizada a comparação dos resultados em função da localização geográfica, bem como comparando os resultados do estudo EPIC, cujos dados se baseiam em populações de países europeus, e os resultados da análise conjunta efectuada no Japão sobre estudos japoneses. Dois estudos analisaram a possibilidade de interacção entre consumo de álcool e folato. No estudo EPIC uma interacção foi observada, sugerindo a influência do folato nos mecanismos carcinogénicos produzidos pelo álcool. Porém, nenhuma interacção foi encontrada na meta-análise de estudos japoneses. Recomenda-se assim mais estudos para esclarecer esta questão. Resultados inconsistentes foram encontrados entre a relação da ingestão de álcool e localizações específicas de crescimento de tumores, sendo assim necessário mais investigações.

Recomenda-se assim restrições na ingestão de bebidas alcoólicas como forma de prevenção do CC, uma vez que a evidência de uma forte associação positiva é notória.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Álcool	Ferrari et al [33]	Estudo de coorte	Uma relação causa-efeito foi encontrada entre consumo de álcool e CC.
	Fedirkoet al [34]	Meta-análise	O consumo elevado de álcool aumenta o risco de CC.
	Mizoueet al [35]	Meta-análise	Uma associação positiva foi observada entre consumo de álcool e CC.

Tabela 5. Estudos sobre a influência do álcool no risco do CC.

Tabaco

O tabaco contém um grande número de agentes com potencial carcinogénico, sendo pelo menos 50 o número até agora conhecido de agentes indutores de carcinogénese. Estes podem atingir a mucosa cólica por via directa através do tubo digestivo por ingestão de fumo de tabaco, encontrando-se assim directamente em contacto com a mucosa do cólon. Estes carcinogénicos podem também atingir esta mucosa via circulação sistémica, a qual é alcançada através da inalação do fumo proveniente dos cigarros. [38]

Os mecanismos associados à carcinogénese da mucosa cólica por via do consumo de tabaco permanece desconhecido, mas nitrosaminas específicas e aminas heterocíclicas presentes nos cigarros podem ser responsáveis. [39] Antes de 1980, a maioria da literatura não encontrava qualquer evidência de uma associação positiva entre tabaco e CC, tanto em estudos caso-controlo e estudos de coorte, mas a partir desta década os estudos epidemiológicos começaram a revelar resultados inversos até então obtidos, verificando-se associações positivas significativas para indivíduos com de 30 anos de tabagismo, remetendo assim que a falha de resultados dos estudos iniciais terá sido devido a um tempo insuficiente de exposição aos carcinogénicos do tabaco por parte dos participantes dos estudos iniciais, para que o seu risco se apresentasse aumentado. [40]

No sentido de investigar a relação entre o fumo do cigarro e o CC, Lianget al levaram a cabo uma meta-análise de 36 EPC, 16 de Norte Americanos, 9 Asiáticos e 11 Europeus, permitindo assim uma análise do efeito do tabaco em função da localização geográfica. Em função do estatuto, observou-se que os participantes considerados “nunca fumadores” apresentavam 17% menos risco de desenvolver CC do que os “fumadores”. Comparando “ex-fumadores” com “nunca fumadores” o risco para os primeiros era 25 % superior. Este resultado superior nos ex-fumadores pode dever-se à maior mortalidade verificada nos actuais fumadores, os quais teriam assim uma menor esperança de vida para desenvolver CC. Quando a análise dos resultados foi feita em função do número de cigarros consumidos por dia, verificou-se que um aumento de 20 cigarros/dia levava a um risco aumentado de CC de 17,5%, risco esse que se elevava para 38% para consumos de 40 cigarros/dia. Uma relação linear dose-efeito foi observada para o tempo de consumo de cigarros ao longo da vida. Consumos de pelo menos 20 anos aumentavam o risco em 10%, enquanto que para 40 anos de consumo, esse valor elevava-se para 20%. Uma relação linear de dose-efeito foi igualmente observada quando a avaliação foi realizada por maço-ano. De referir ainda que um atraso em 5 anos e 1º anos na

iniciação do tabagismo em 2% e 4% o risco de desenvolver CC respectivamente. Estes resultados foram estatisticamente significativos e obtidos para ambos os sexos e após ajustamento para diversas co-variáveis de risco de CC. Podemos assim concluir que tanto os ex-fumadores como os actuais fumadores têm risco aumentado, sendo maior para os primeiros e que existe claramente uma relação dose-dependente entre tabagismo e incidência de CC, relação essa observada em todas as categorias avaliadas (duração, consumo diário de cigarros, maço-ano e idade de iniciação). [41]

Num estudo caso-controlo, englobava cerca 1200 indivíduos no grupo de casos e cerca de 2500 no grupo de controlo. Enquanto que no primeiro grupo os indivíduos tinham o diagnóstico prévio de CC, no grupo controlo, os participantes não apresentavam qualquer tipo de neoplasias. De destacar que neste estudo foi incluído nos questionários a exposição a fumo de tabaco de forma passiva. Os resultados foram publicados inicialmente sem destacar dos “nunca fumadores”, que foi usado como grupo de comparação, se tinham ou não sido expostos a fumo de forma passiva e secundariamente foram apresentados realizando-se essa segregação do grupo de “nunca fumadores”. Assim, antes dessa separação verificou-se, no sexo masculino, um aumento de risco de CC para indivíduos que fumavam mais de um maço/dia, que fumavam há pelo menos 22 anos, que fumavam pelo menos 46 maços-ano e que fumaram pelo menos 20 maços-ano antes dos 30 anos de idade em comparação com os nunca fumadores. Quando o grupo de nunca fumadores foi restringido apenas para aqueles que também nunca tinham sido expostos de forma passiva ao fumo do tabaco estes resultados elevaram-se de forma significativa, entre 50% e 100%, observando-se aumento de risco de forma estatisticamente significativa para indivíduos que fumavam 1 maço por ano, que fumavam pelo menos 23 maços-ano e que tinham fumado antes dos 30 anos de idade pelo menos 1 maço-ano. De referir que nenhuma associação foi observada para o sexo feminino quer antes ou após a restrição à exposição do fumo passivo, embora uma diferença marcada

nos resultados foi observada, no entanto não estatisticamente significativa. Uma importante análise realizada neste estudo, foi a investigação da existência de uma relação entre exposição passiva a fumo do tabaco e CC. Para o sexo masculino, observou-se que uma exposição passiva por mais de 7 horas/dia aumentava o risco de CC em 60%, embora este resultado não tenha sido obtido de forma significativa. Pode-se assim afirmar que a exposição de forma duradora, marcada e precoce, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de CC apenas para o sexo masculino. A falta de resultados estatisticamente significativos no sexo feminino pode dever-se a uma falta de participantes do sexo feminino com hábitos tabágicos pesados, perdendo-se assim poder estatístico e conduzindo a resultados sem associações significativas. O mesmo justifica os resultados obtidos na análise para a exposição a fumo passivo. Categorias com maior exposição a este fumo serão necessárias obter para eventualmente obter-se resultados consistentes. [42]

Recomenda-se assim como estratégia de prevenção primária do cancro do cólon a evicção ao tabagismo quer activo quer passivo, em especial em idades mais jovens, uma vez que quanto mais precocemente for iniciada a exposição, maior é o risco. Em caso de exposição recomenda-se que seja com a menor duração possível e que seja da forma menos marcada

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Tabaco	Pepponeet al [41]	Estude de coorte	Uma relação positiva dose-dependente foi observada entre o consumo de tabaco e o risco de CC
	Lianget al [42]	Meta-análise	Uma relação positiva dose-dependente foi observada entre o consumo de tabaco e o risco de CC

Tabela 6. Estudos sobre a influência do tabaco no risco do CC.

Obesidade

Diversos mecanismos podem explicar a relação entre obesidade e CC. A obesidade, mais concretamente a obesidade visceral ou abdominal está associada a um aumento da resistência à insulina e consequentemente ao hiperinsulinismo, o qual está correlacionado a níveis aumentados de factor de crescimento insuline-like, o qual tem efeitos promotores de cancro. [43] Outro potencial mecanismo é via leptina, por estimulação das células epiteliais cólicas. [44]

Um EPC multicêntrico de grandes dimensões realizado com base na população europeia (EPIC) procurou examinar a associação entre diversas medidas antropométricas e CC. A análise para o peso corporal e índice de massa corporal (IMC) revelou uma relação estatisticamente significativa com o CC apenas para o sexo masculino, não se verificando qualquer relação para o sexo feminino. Por cada aumento de 5 kg de peso corporal e por cada kg/m² de IMC observou-se um risco aumentado de desenvolver CC de 9% e 2% respectivamente no sexo masculino. No que diz respeito ao perímetro abdominal (PA), observou-se em ambos os sexos que por cada aumento de 5 cm de PA, o risco de CC elevava-se cerca de 10%. Já em relação ao perímetro de anca, associações positivas e significativas foram verificadas para o sexo masculino, mas não para o sexo feminino. Estes dois últimos parâmetros, quando analisados em conjunto na forma de índice cintura-anca, revelaram que em ambos os sexos existe um risco aumentado de 25% de CC por cada aumento de 0,1 deste índice. [45] Esta informação sustenta que a obesidade abdominal/visceral é um factor de risco para o CC. Todavia, enquanto que no sexo masculino a gordura tende a acumular-se a nível intra-abdominal, no sexo feminino esta tende a localizar-se preferencialmente na região glúteo femoral, pelo que os parâmetros como o IMC e peso corporal não são bons marcadores de risco de CC na mulher, explicando assim os resultados nulos encontrados na mulher e positivos no homem quando a análise foi efectuada por estes parâmetros antropométricos.

Quando a análise foi efectuada para o PA e para o índice cintura-anca (ICA), isto é, utilizando parâmetros que tinham em conta especificamente a gordura a nível abdominal, associações positivas foram encontradas para ambos os sexos. Uma outra hipótese para as diferenças encontradas entre sexo masculino e feminino seria o uso de terapêutica hormonal de substituição em mulheres pós-menopausicas, o qual teria um efeito protector. [46] Neste estudo, comparando mulheres com e sem uso de terapêutica hormonal de substituição e com valores elevados de PA e de ICA, verificou-se que as que não faziam a terapêutica apresentavam um menor risco de CC.

Quando a análise dos dados foi realizada em função da altura, foi encontrada uma relação entre a altura e o CC, observando-se que por cada aumento de 5 cm de altura, em ambos os sexos, o risco aumentava cerca de 10 %. Isto pode dever-se ao facto que uma maior altura esteja relacionada com o facto de possuir um maior número de células, sendo portanto a probabilidade de uma mutação maligna ocorrer ser maior. [47]

Uma meta-análise de 30 EPC, sendo maioria estudos sobre populações norte-americanas e europeias observou que o risco de CC era maior com aumentos de IMC, PA e ICA, em ambos os sexos, embora no sexo masculino os resultados fossem mais expressivos. Por cada aumento de 5 unidades de IMC o risco de CC eleva-se 30% e 12% no sexo masculino e feminino respectivamente, reforçando a hipótese de que a gordura abdominal é um factor de risco de CC e de que devido a diferenças de distribuição da gordura entre sexos, o IMC é um melhor marcador de risco para o sexo masculino do que para o sexo feminino. Não se verificou diferenças entre estudos realizados em diferentes regiões geográficas. Associações positivas para o CC foram encontradas para valores mais elevados de PA e ICA em ambos os sexos. Contudo, os resultados obtidos para o sexo masculino foram estatisticamente superiores aos encontrados no sexo feminino. Uma vez que se tratam de parâmetros que avaliam especificamente a gordura localizada a nível visceral, as diferenças encontradas nos

resultados poderão ser explicadas pelo uso de terapêutica hormonal de substituição na mulher, conferindo assim um menor risco de CC. [48]

Conclui-se assim que existe uma correlação entre plausibilidade biológica e evidência epidemiológica de que a obesidade, nomeadamente a obesidade abdominal/visceral aumenta o risco de CC. Neste sentido, recomenda-se que a aquisição de um peso normal deve ser um objectivo a alcançar como forma de prevenir de forma primária o desenvolvimento do CC. De destacar que o peso corporal e o IMC não devem ser marcadores de risco utilizados no sexo feminino, neste caso deve procurar-se recorrer à avaliação do PA ou do ICA.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Obesidade	[45]	Estudo de coorte	A obesidade visceral aumenta o risco de CC.
	[48]	Meta-análise	A obesidade visceral aumenta o risco de CC.

Tabela 7. Estudos sobre a influência da obesidade no risco do CC.

Actividade Física

A discussão e investigação de um efeito protector do exercício físico sobre o desenvolvimento do CC têm-se revelado consistente, [49] no entanto, os mecanismos associados a este efeito continuam desconhecidos. Aumento do trânsito intestinal, em especial o cólon direito, diminuindo o tempo de exposição da mucosa cólica a carcinogénios, efeito anti-inflamatório,

melhoria da função imunitária, redução da obesidade, redução dos níveis de insulina e factores de crescimento insuline-like são algumas das hipóteses. [50]

Uma meta-análise de 14 EPC, 9 norte-americanos, 2 europeus, 1 australiano e 2 pacífico-asiáticos, obtiveram resultados positivos e consistentes sobre a relação entre CC e a prática de actividade física após analisarem cerca de 8000 casos. Analisando comparativamente os indivíduos na categoria mais elevada de actividade física com os de menor actividade observou-se uma redução estatisticamente significativa de 14%-20% de risco de CC, em ambos os sexos. Após análise de dose-resposta verificou-se uma redução linear do risco desde o percentil 20 até ao percentil 90, de cerca de 14%. De referir que, apesar de alguns estudos não apresentarem resultados ajustados para diversos factores de risco, não se verificou uma heterogeneidade significativa entre os estudos analisados nesta meta-análise, remetendo para um papel independente da actividade física na diminuição do risco do CC. [51]

Um EPC realizado no projecto The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition investigou a existência de uma ligação entre exercício físico e o CC. Após o ajuste para múltiplas covariáveis, encontrou-se uma ligação inversa estatisticamente significativa entre a prática de exercício físico e risco de CC. Indivíduos activos tinham assim uma redução de risco de 22% em relação aos inactivos. Quando estes resultados foram analisados por subtipos geográficos de CC, a redução do risco restringiu-se apenas ao cólon proximal, verificando-se uma diminuição de 36% de risco de desenvolvimento de CC entre activos e inactivos, resultado que pode ser explicado por um efeito peristáltico maior ao nível do cólon proximal do que no cólon distal por parte do exercício físico, sendo portanto a exposição da mucosa cólica direita a carcinogénios menor [52].

Wolinet al, numa meta-análise de 2009 envolvendo 24 estudo caso-controlo e 28 estudos de coorte observou que os participantes mais activos tinham um risco menor de 24% de desenvolverem CC do que os menos activos. Quando aos estudos de coorte e caso-controlo

foram separados para análises independentes, verificou-se em ambos resultados estatisticamente significativos evidenciando um efeito protector da prática de actividade física em relação ao CC, no entanto, esses resultados foram mais marcados para os estudos caso-controlo do que para os estudos de coorte (31% VS 17%). Esta diferença pode estar associada à diferença temporal em que a informação é recolhida dado que enquanto nos estudos caso-controlo a recolha de informações sobre o estilo de vida é realizada após o diagnóstico de CC, nos estudos de coorte a recolha é feita antes do diagnóstico. Tal facto pode levar à percepção por parte dos participantes de piores hábitos de vida fornecendo assim informações enviesadas nos estudos caso-controlo. Nenhuma diferença de resultados foi encontrada em função do sexo quando abrangido todos os estudos. Numa análise separada de estudos caso-controlo e estudo de coorte, nenhuma diferença de risco foi encontrada entre sexo masculino e feminino na análise restringida a estudos caso-controlo, porém, os estudos de coorte revelaram um menor efeito protector da actividade física no sexo feminino. Esta diferença encontrada nos estudos de coorte podem dever-se a diferenças nos valores absolutos de actividade física que são comparados, o que na mulher serão menores, pois tendem a reportar uma menor actividade física, tanto no que se refere à duração como à intensidade. Níveis mais elevados de actividade física serão necessários de forma a conseguir-se valores diferenciais de comparação maiores e assim obter maiores reduções de risco comparáveis às dos homens.

[53]

Pode-se deste modo concluir que a actividade física é um método de prevenção primária do CC a ter em conta. Sendo assim, é importante a recomendação de maior actividade física nas populações, quer em duração e intensidade, de forma a que a epidemia do CC se possa reduzir.

Factor em estudo	Estudo	Tipo de Estudo	Resultados
Actividade física	Harrisset al [51]	Meta-análise	A actividade física reduz em 14%-20% o risco de CC.
	Friedenreicht al [52]	Estudo de coorte	A actividade física reduz em 22% o risco de CC.
	Wolinet al [53]	Meta-análise	A actividade física reduz em 24% o risco de CC.

Tabela 8. Estudos sobre a influência da actividade física no risco do CC.

Padrões alimentares e de estilo de vida

Uma das principais dificuldades em avaliar associações entre elementos nutricionais isolados e CC reside no facto de existir uma grande correlação entre os diversos constituintes nutricionais. Por outro lado, o efeito protector de um factor nutricional pode não se verificar isoladamente, isto é, pode requerer a presença de outros elementos presentes na alimentação para manifestar o seu potencial anti-carcinogénico. Neste sentido, é importante avaliar a relação entre CC e determinados padrões alimentares e de estilo de vida, não só porque permite perceber melhor a existência de interacções que não seriam possíveis de observar pelo modo reducionista das avaliações isoladas, mas também identificar e assim recomendar um determinado conjunto de atitudes alimentares e de estilo de vida, que em conjunto estão associados a um menor risco de desenvolvimento de CC. [54]

Num estudo de coorte de 2008, foram identificados três grandes padrões alimentares entre os participantes. Um padrão rico em consumo de frutas e legumes, um segundo padrão em que

dominava o consumo de carne vermelha e carboidratos e um terceiro rico em alimentos pobres em gorduras e carne magra. Foi também identificado que indivíduos com os padrões alimentares de frutas e legumes ou alimentos pobres em gordura apresentavam comportamentos mais saudáveis tais como: menor IMC, maior prática de exercício físico, bem como menor consumo de álcool e tabaco. O contrário foi verificado para indivíduos com um padrão predominantemente a base de carne e carboidratos. Após análise dos dados verificou-se que indivíduos cuja alimentação era dominada pelo padrão de frutas e legumes, o risco de CC era reduzido para 18%, à semelhança do padrão pobre em gorduras e rico em carne magra, cuja diminuição de risco era cerca de 18%. Estes resultados contrastavam com o último padrão, que aumentava o risco de cancro do cólon em 17%. [55]

Num estudo caso-controlo realizado numa população japonesa, foi identificado um menor risco de CC com um padrão alimentar rico em frutas e legumes, peixe e alimentos ricos em soja, em particular para o cólon distal. [56]

Num largo EPC, verificou-se um risco 3.5 vezes superior de desenvolverem CC aos 70 anos de idade em mulheres que tinham um estilo de vida caracterizado por elevado consumo de carnes vermelhas e processadas, obesas, baixo consumo de folato e uma reduzida prática de actividade física, em comparação com mulheres que apresentavam um estilo de vida oposto. [57]

Estima-se que mudanças de estilo de vida poderiam prevenir cerca de 70% dos carcinomas da mucosa do cólon que ocorrem nos países industrializados [58]

Recomenda-se assim um baixo consumo de carnes vermelhas e processadas, e um aumento no consumo de fibras, frutas e legumes, bem como peixe e do ponto de vista do estilo de vida, deve ser procurada a manutenção de níveis adequados de exercício físico, evitar o consumo de álcool e tabaco, bem como a prevenção do aumento de peso.

CONCLUSÃO

Limitações dos estudos de associação dietética

A inconsistência dos resultados encontrados na investigação da existência de uma associação entre um factor alimentar e neste caso o CC é comum. Muitos factores podem ser responsáveis por esta inconsistência de resultados encontrados: 1- isolar o efeito de um componente nutricional é uma tarefa difícil, uma vez que pode ser mimetizado por outros factores co-existentes, necessitando-se assim de se ajustar o efeito desses factores. No entanto, nem todos os factores podem ser conhecidos, pelo que um determinado efeito pode ser ou não devido ao componente em causa ou devido a outro desconhecido; 2- o efeito do factor nutricional de forma isolada é geralmente diminuto, sendo assim necessário estudos que envolvem uma grande amostra para permitir assim observar-se esse efeito; 3- outro requerimento para se visualizar uma associação diz respeito às quantidades ingeridas, isto é, é necessário obter populações onde exista uma grande heterogeneidade no que diz respeito às quantidades ingeridas de um determinado componente nutricional. Deste modo a obtenção de amostras que envolvam diferentes culturas é de grande utilidade. 4- no caso concreto do CC, é importante a análise dos resultados em função de localizações específicas do cólon, isto porque determinado efeito pode ser só observado para um determinado local e ausente noutra. A análise para todo o cólon pode levar a diluição dos resultados levando a falsas associações nulas. 5- É importante avaliar associações para alimentos específicos de um determinado grupo de alimentos, pois o efeito indutor ou protector pode estar associado a um componente específico. A análise para um grupo de forma generalizada pode assim atenuar as associações. 6- A utilização de questionários alimentares é outra das problemáticas, uma vez que os hábitos alimentares referidos pelos participantes nos questionários podem não corresponder à realidade e assim levar para a consequente diluição dos resultados. [7,8,9,10]

Deste modo os resultados obtidos em estudos de associação nutricional devem ser sempre analisados e interpretados com precaução.

Recomendações alimentares

Com base na revisão de diversos estudos observacionais, a evidência e conhecimento alcançados permitem assim realizar determinadas recomendações com o objectivo de adoptar uma atitude diária de prevenção do cancro do cólon, neoplasia gastrointestinal mais frequente:

- 1- Uma alimentação normalizada em fibras;
- 2- Uma ingestão diária mínima de frutas e legumes;
- 3- Um consumo pobre em carnes vermelhas e processada;
- 3- Elevar o consumo habitual de peixe e carne de origem aviária;
- 4- Cozinhar a carne a temperaturas menos elevadas e com menor duração possível de forma a evitar o surgimento de superfícies grelhadas/queimadas;
- 5- Moderar o consumo de álcool;
- 6- Não fumar e evitar locais que conduzam à exposição passiva de fumo de tabaco, em especial nos mais jovens, uma vez que o risco aumenta em função da menor idade com que é efectuada a exposição crónica a este agente carcinogénico.;
- 7- Na medida em que a obesidade, em especial a visceral, está associada a um risco aumentado de CC, é recomendado evitar alimentos demasiado calóricos, tais como alimentos ricos em açúcar e gordura, bem como a promoção pelo exercício físico como forma de evitar a obesidade;
- 8- Estímulo pela prática de actividade física, não só pelo seu efeito directo como protector do CC, mas também como forma de reduzir e/ou evitar a obesidade.

Assim, deve ser procurada a modificação de uma série de factores relacionados com a alimentação e estilo de vida. Só assim uma diminuição real da incidência do CC será verificada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975-2008.2011.http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/. Accessed March 20,2012
2. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(6):366-378
3. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global prespective – the 2nd Expert Report. In Edition WCRF/AICR 2007.
4. Burkitt DP. Colonic-rectal cancer: fiber and other dietary factors. *AM J ClinNutr.* 1978;31(10)(suppl):S58-S64
5. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterology. Clin North Am.*2002;31(4):925-943.
6. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2029-2043.e2010.
7. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, et al. (2012) Dietary Fibre Intake and Risks of Cancers of the Colon and Rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS ONE* 7(6): e39361. Doi:10.1371/journal.pone.0039361
8. Aune D, Chan DSM, Lau R, Viera R, et al. Dietary fibre, wole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617 doi:10.1136/bmj.d6617
9. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J ClinNutr* 2007;85:1353-60.

10. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, et al. Dietary Fiber Intake and Risk of colorectal Cancer A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. *JAMA*, December 14, 2005-Vol 294, No. 22
11. Dragsted LO, Krath B, Ravn-Haren G, et al. Biological effects of fruit and vegetables. *Proc Nutr Soc* 2006;65:61-7.
12. Johnson IT, Lund EK. Nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:161-181
13. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, Vegetables, and Colon Cancer Risk in a Pooled Analysis of 14 Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1471-1483
14. Park Y, Subar AF, Kipnis V, Thompson FE, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Fruit and Vegetables Intakes and Risk of Colorectal Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *AM J Epidemiol* 2007;166:170-180
15. Van Duynhoven FJB, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *AM J Clin Nutr* 2009;89:1441-52
16. Enstrom JE. Colorectal cancer and consumption of beef and fat. *Br J Cancer* 1975;32:432-439
17. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010;70:2406-2414.
18. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, et al, dietary ω -3 fatty acids for the prevention of cancer : a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004;79:934-945

19. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 906-16.
20. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20456.
21. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L and Wolk A. Read , 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)
22. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Bianca ES, Burema J, et al. Fish Consumption, n-3 Fatty Acids, and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1116-1125
23. Rohrmann S, Hermann S, and Linseisen J. Heterocyclic aromatic amine intake increases colorectal adenoma risk: findings from a prospective European cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1418-1424.
24. Ferrucci LM, Sinha R, Graubard BI, Susan TM, Ma X, Shatzkin A, et al. Dietary meat intake in relation to colorectal adenoma in asymptomatic women. *AM J Gastroenterol*. 2009 May; 104(5): 1231-1240. Doi: 10.1038/ajg.2009.102.
25. Vargas AJ, Thompson P. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract*. 2012 Oct;27(5):613-23
26. Barrasa JI, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro*. 2013 Mar;27(2):964-77
27. Biasi F, Mascia C, Poli G. The contribution of animal fat oxidation products to colon carcinogenesis, through modulation of TGF-beta 1 signaling. *Carcinogenesis* 2008; 29:890-4
28. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295(6):643-654

29. Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Scurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1402-1409
30. World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse. Global status report on alcohol 2004. Geneva; World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse 2004.
31. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer and Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR 2007.
32. Lieber CS, Mechanisms of ethanol-drug-nutrition interactions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 631-681
33. Ferrari P, Mazda J, Norat T, Moskal A, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*: 121, 2065-2072 (2007)
34. Fediko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: a overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology* 22: 1958-1972, 2011
35. Fachini F, Chen YD, Reaven GM. *Quant. Diabetes Care* 1994;17:115-19
36. Mizoue T, Inoue M, Wakai K, et al. Alcohol Drinking and Colorectal Cancer in Japanese: A Pooled Analysis of Results from Five Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1397-1406.
37. Erikson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol ClinExp Res* 2001; 25 (5 Suppl ISBRA): 551-562.

38. Peppone LJ, Mahoney MC, Cummings KM, et al. Colorectal cancer occurs earlier in those exposed to tobacco smoke: implications for screening. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008; 134: 743-751.
39. Wu WK, Wong HP, Luo SW, et al. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone from cigarette smoke stimulates colon cancer growth via beta-adrenoreceptors. *Cancer Res.* 2005; 65:5272-5277.
40. Slattery ML, Samowitz W, Ma K, et al. CYP1A1, cigarette smoking. And colon cancer and rectal cancer. *AM J Epidemiol.* 2004; 160: 842-852.
41. Peppone LJ, Reid EM, Moysich KB, Morrow GR, et al. The effect of secondhand smoke exposure on the association between active cigarette smoking and colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 2010 August; 21(8): 1247-1255
42. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer;* 124: 20206-2415 (2009).
43. Elwing JE, Gao F, Davidson NO, et al. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1866-1871.
44. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, Soderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link ? *Int J Cancer* 2004; 109: 149-52.
45. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;13(13):920-931
46. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators. *NEngl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):991-1004

47. Ahn J, Moore SC, Albanes D, Huang WY, Leitzmann MF, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project Team. *Br J Cancer*. 2009 Aug 4;101(3):522-5
48. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Nutr* 2007;86:556-65
49. Bull FC, Armstrong TP, Dixon T, Ham S, Neiman A, Pratt M (2004) Physical inactivity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to select Major Risk Factors* Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL (eds), Vol 1, World Health Organization: Geneva
50. Harriss DJ, Cable NT, George K, Reilly T, Renehan AG, Haboubi N. Physical activity before and after diagnosis of colorectal cancer: disease risk, clinical outcomes, response pathways and biomarkers. *Sports Med* 2007; 37: 947-60
51. Harriss DJ, Atkinson J, Batterham A, George K, Tim Cable N, Reilly T, Haboubi N, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. **Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, Renehan AG**; *Colorectal Dis*. 2009 Sep;11(7):689-701.
52. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, et al. Physical Activity and Risk of Colon and Rectal Cancers: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2398-2407.
53. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA and Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 611-616
54. Jacobs DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(suppl): 508S-513S

55. Flood A, Rastogi T, Wirfält E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jul;88(1):176-84.
56. Kurotani K, Budhathoki S, Joshi AM, Yin G, Toyomura K, Kono S, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R. Dietary patterns and colorectal cancer in a Japanese population: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Br J Nutr*. 2010 Dec;104(11):1703-11.
57. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Oct 1;170(7):863-72.
58. Parkin DM, Olsen AH, Sasieni P (2009). The potential for prevention of colorectal cancer in UK. *Eur J Cancer Prev* 18: 179-190.