

Índice

Lista de Abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Materiais e Métodos.....	9
Carcinoma Colorretal – Contextualização e Fatores de risco.....	10
A influência da alimentação sobre o risco de CCR	14
Carcinogênese Colorretal.....	24
Mecanismos subjacentes aos efeitos dos alimentos.....	28
Mecanismos de proteção de alguns componentes da alimentação	32
Prevenção de Carcinoma Colorretal	40
Comentários Finais	42
Referências Bibliográficas	44
Anexos	51

Lista de Abreviaturas

ACF – <i>Aberrant Crypt Foci</i>	IL - Interleucina
ADN – Ácido Desoxirribonucleico	iNOS – <i>Inducible Nitric Oxid Synthase</i>
AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta	LOX - Lipoxigenase
AOM – Azoximetano	MAPK – Proteína Cinase Ativada por Mitogénios
APC – Adenomatous Polyposis Coli	MMP – Metaloproteinases de Matriz
ARN – Ácido ribonucleico	NF-κB – fator nuclear-κB
CCR – Carcinoma Coloretal	PAF – Polipose Adenomatosa Familiar
CH ₃ SeH - Metilselenol	PI3K – Fosfatidilinositol-3-cinase
COX – Cicloxigenase	PKC – Proteína Cinase C
EGCG – Epigallocatequina-3-galato	PUFA – <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
EPA - Ácido Eicosapentaenóico	ROS – Espécies Reactivas do Oxigénio
EPIC – <i>European Prospective Investigations into Cancer and Nutrition</i>	RR – Risco Relativo
DHA – Ácido Docosahexaenóico	TCF4 – <i>Trascription Factor 4</i>
FFQ – <i>Food Frequency Questionnaire</i>	TGF – <i>Transforming Growth Factor</i>
HIF-1α – <i>Hipoxia Inducible Factor-1α</i>	TNF – <i>Tumor Necrosis Factor</i>
HNPCC – Cancro Colorretal Hereditário Não Polipósico	VEGF – <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
H ₂ SE – Seleneto de Hidrogénio	
IAP – <i>Inibitor Apoptosis Protein</i>	

Resumo

Introdução: O Carcinoma Colorretal é uma neoplasia frequente, particularmente nos Países Ocidentais, tendo-se observado um aumento na sua incidência em Portugal nos últimos 30 anos. Pensa-se que para este aumento tenha contribuído decisivamente a progressiva mudança do estilo de vida, particularmente no que diz respeito à alimentação e atividade física, tendencialmente reduzida. Vários estudos sugerem uma relação direta entre a alimentação e o CCR, ditando o possível papel da alimentação como fator de risco ou fator protetor de CCR. A carne vermelha e processada, bem como o consumo de álcool, estão frequentemente associados ao aumento de risco de CCR. Por outro lado, frutos, vegetais, outros alimentos ricos em fibras e peixe, associam-se a um risco diminuído de CCR. Os mecanismos subjacentes à alimentação não são ainda totalmente conhecidos. Até ao momento foram descritas funções essenciais dos componentes dietéticos na inibição ou progressão da inflamação do cólon, evento fundamental na carcinogénese colorretal e transversal a todas as situações de CCR.

Objetivos: Comprovar a relação entre a alimentação e o risco de CCR; identificar quais os alimentos que estão associados a um aumento ou à diminuição do risco da doença; identificar os mecanismos subjacentes ao efeito potenciador ou protetor que os alimentos conferem; identificar através dos quais os alimentos interferem na carcinogénese colorretal; definir quais as estratégias necessárias para otimizar a prevenção primária desta doença.

Métodos: Foi efetuada uma revisão pormenorizada com base na literatura recente e disponível na base de dados PubMed e B-on, referente ao possível papel da alimentação no desenvolvimento de Carcinoma Colorretal e os mecanismos pelos quais exerce a sua ação.

Conclusões: os resultados dos estudos analisados sugerem que o CCR pode em grande parte percentagem de casos ser prevenido através do recurso à adoção de uma alimentação e estilo de vida saudáveis. As carnes vermelhas e processadas estão associadas a um aumento

do risco desenvolver Carcinoma Colorretal, principalmente devido à produção de amins heterocíclicas, devendo o seu consumo ser reduzido.

or outro lado, o peixe produz um efeito oposto, exercendo um efeito protetor, principalmente através da diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios. Também os frutos e vegetais se associam a um risco menor de desenvolver esta neoplasia, devendo o seu consumo ser elevado. As propriedades quimiopreventivas destes alimentos devem-se, sobretudo, à inibição da inflamação no cólon, e também a mecanismos antioxidantes, pró-apoptóticos e de paragem do ciclo celular.

Palavras-chave: Carcinoma Colorretal, Alimentação, Dieta Mediterrânea, Estilo de Vida, Inflamação, Stresse oxidativo, Carcinogénese Colorretal, Prevenção de Carcinoma Colorretal, Fatores de risco de Carcinoma Colorretal.

Abstract

Introduction: Colorectal carcinoma is a tumor with high incidence rate, particularly in Western countries, having been noticed an increase in incidence in Portugal in the past 30 years. It is widely accepted that progressive changes in lifestyle, regarding diet and reduced physical activity has decisively contributed to this increase. Several studies suggest a direct relationship between diet and CRC, dictating the possible role of diet as a risk factor or protective factor for CRC. Red and processed meat and alcohol consumption are often associated to increased risk of CRC. On the other hand, fruit, vegetables, other fiber rich foods and fish are associated to decreased risk of CRC. The underlying mechanisms of diet are not yet fully known. Up until now the essential functions of dietary components have been described as to inhibiting or helping to progress inflammations of the colon, the key event in colorectal carcinogenesis and transversal to all situations of CRC.

Objectives: Demonstrate the relationship between diet and the risk of Colorectal Carcinoma; identify which food is associated with an increased or decreased risk of disease; identify the mechanisms of diet underlying the potentiating effect; determine necessary strategies to optimize the primary prevention of this disease.

Methods: A detailed review was performed, based on the literature available on CRC and the mechanisms by which exerts its action.

Conclusions: The results of the studies reviewed suggest that the CCR can be largely prevented by adopting a healthy diet and lifestyle. Red and processed meat are associated with increased risk of CRC, mainly due to the production of heterocyclic amines and its consumption should be reduced. On the other hand, fish produces an opposite effect, exerting a protective effect, mainly by decreasing the production of pro-inflammatory mediators. Fruit and vegetables are also associated with decreased risk of developing the disease, and its consumption should be increased. The chemopreventive properties of these foods are due

mainly to the inhibition of colon inflammation, as well as antioxidant, pro-apoptotic and cell cycle arrest mechanisms.

Keywords: Colorectal Cancer, Diet, Mediterranean Diet, Lifestyle, Inflammation, Oxidative Stress, Colorectal Carcinogenesis, Prevention of Colorectal Cancer, Colorectal Cancer Risk Factors.

Introdução

As neoplasias são atualmente um grande problema de saúde pública a nível mundial, com níveis de prevalência crescentes. Em Portugal, representam a segunda causa de morte, seguidas das doenças cardiovasculares.

O Carcinoma Colorretal (CCR) é uma patologia frequente em Portugal, estimando-se que a sua incidência anual, é de 37 por cada 100000 e a mortalidade anual de 31 por cada 100000.[1] Trata-se de um problema crescente, cujas taxas de mortalidade tem vindo a aumentar desde 1980, sendo responsável por 14,6% das mortes por cancro em Portugal no ano de 2005. [1] Este tipo de cancro é o segundo mais frequente em Portugal, em ambos os sexos (representa 16,5% de todos os tipos de cancro no homem e 14,6% na mulher), seguido do carcinoma da próstata (21,6%), no homem, e do carcinoma da mama (30,4%), na mulher. [1] Pensa-se que a crescente incidência do CCR nos últimos 30 anos se deva, sobretudo, a alterações no estilo de vida, particularmente na alimentação e atividade física.

O CCR pode mesmo equiparar-se a uma epidemia, uma vez que as elevadas taxas de incidência se estendem a todo o Mundo, com maior expressão a nível Ocidental.

Vários estudos sugerem a estreita relação da alimentação com o cancro, especialmente com o CCR, podendo esta funcionar como um fator protetor ou potenciador de neoplasias. Sabe-se, aliás, que apenas 5 a 10% de todos os carcinomas têm como causa subjacente defeitos genéticos, o que comprova a profunda influência dos fatores ambientais sobre as neoplasias. [2,3,4] Deste modo, 90 a 95% não evidenciam tendência genética, ou seja, são esporádicos, estimando-se que 25 a 30% se devem ao tabagismo, 30 a 35% à alimentação, 15 a 20% a infeções, e os restantes a outros fatores, como a exposição a radiação, atividade física escassa, poluentes ambientais, stresse, entre outros.[2] Assim, pode concluir-se que o estilo de vida, em particular a alimentação, exerce um papel fundamental na prevenção de cancro.

Estima-se que cerca de 30 a 40% de todos os tumores poderão ser prevenidos através de um correto estilo de vida, incluindo a alimentação. [5] Em particular o CCR poderá ser prevenido em cerca de 75% dos casos se se aumentar a ingestão de alimentos de origem vegetal. [3]

Os mecanismos subjacentes à relação da alimentação com o desenvolvimento de carcinoma não estão ainda completamente esclarecidos. No entanto, há evidências de que os alimentos à base de plantas têm propriedades quimiopreventivas, que advêm da sua capacidade para bloquear a progressão de microtumores latentes. Esta capacidade pode dever-se à ação direta sobre as células tumorais, (através da redução do dano do DNA ou por citotoxicidade sobre as células tumorais) ou a efeitos sobre o microambiente tumoral (através de propriedades antiangiogénicas ou através de efeitos anti-inflamatórias). [3]

Tratando-se de uma doença crónica, com grande impacto em várias dimensões da vida humana (não só sobre a qualidade de vida dos doentes e familiares, mas na sociedade em geral), e que é potencialmente prevenível, é fundamental intervir atempadamente através da adoção de estilos de vida saudáveis.

A prevenção secundária, através da realização de colonoscopia a partir dos 50 anos é uma ferramenta útil para que o CCR possa ser diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, é fulcral fomentar medidas de prevenção primária, uma vez que esta patologia é, em grande percentagem dos casos, evitável.

O presente trabalho tem como objetivo primordial detalhar a relação da alimentação com o CCR, de modo a melhor compreender os mecanismos que estão na base do seu efeito protetor ou promotor de doença, e assim concluir quais os alimentos que deverão ser consumidos ou evitados, respetivamente.

Materiais e Métodos

A literatura foi inicialmente recolhida através da realização de uma busca na Pubmed de 2005 a 2013. Todos os artigos que incluíam a palavra “Carcinoma Colorretal” em conjunto com “dieta”, “alimentação”, ”estilo de vida”, ”mecanismos”, “inflamação”, “stresse oxidativo” e “dieta mediterrânea” foram considerados para inclusão nesta revisão.

Foi estudado um total de 53 artigos datados desde 2005, um livro de Gastroenterologia e um artigo de 1988, por se manter na atualidade uma fonte credível para a compreensão da Carcinogénese Colorretal.

Artigos adicionais foram analisados para contribuir com informação pertinente para o assunto.

Carcinoma Colorretal – Contextualização e Fatores de risco

O Cancro pode ser definido como um grupo de doenças malignas, crónicas e de origem multifatorial, caracterizadas por proliferação celular descontrolada. Pode ser considerado um dos principais problemas de saúde mundial da atualidade, dados os níveis elevados e crescentes de incidência e prevalência globais.

A incidência de carcinoma colorretal (e da maioria dos restantes tipos de cancro) varia significativamente entre as diferentes populações e regiões geográficas, sendo notavelmente mais elevada em países desenvolvidos. [6] O CCR é consideravelmente mais frequente nos Estados Unidos da América, Nova Zelândia, Austrália e Europa Ocidental (incidência superior a 40 por cada 100000 habitantes), comparando com países africanos e alguns asiáticos. (incidência de 5 por cada 100000 habitantes). [6,7]

O risco de CCR aumenta rapidamente nas populações que migram de áreas de baixo risco para zonas de alto risco, testemunhando a influência dos fatores sendo a alimentação um dos determinantes modificáveis que mais contribuem para a incidência desta neoplasia. [6]

Atualmente reconhece-se o efeito no aumento do risco de CCR de alguns fatores, alguns deles modificáveis e outros não modificáveis. Os primeiros (fatores de risco modificáveis) são aqueles que assumem maior importância e merecem maior destaque, uma vez que, por um lado são os que mais frequentemente se verificam nos doentes diagnosticados com esta patologia, e por outro, uma vez que são o reflexo do estilo de vida e dos hábitos dos indivíduos, são suscetíveis de ser alvo de intervenção, de modo a que sejam corrigidos, podendo assim prevenir-se uma grande parte dos CCR esporádicos.

Fatores de risco não modificáveis

A **idade superior a 40 anos**, reflete-se num aumento do risco de desenvolver CCR, sendo atualmente reconhecido o aumento progressivo da probabilidade da sua ocorrência a partir desta idade. [6,8] Sabe-se ainda que mais de 90% de todos os CCR ocorrem em indivíduos com mais de 50 anos, o que evidencia a forte relação desta doença com a idade. [8]

A **história pessoal de Pólipos Adenomatosos** ou de **Doença Inflamatória Intestinal** também se incluem nos fatores de risco não modificáveis de CCR. [6,8]. Os pólipos colorretais representam lesões precursoras de CCR, e aproximadamente 95% de todos os cancros esporádicos desenvolvem-se a partir destes adenomas, sendo habitualmente necessário um período entre 5 a 10 anos, para que a transformação maligna ocorra. [8] Assim sendo, a história pessoal de pólipos adenomatosos constitui um importante fator de risco, sendo fundamental a sua deteção e remoção precoces. Os indivíduos que sofrem de Doença inflamatória intestinal, que inclui a Colite Ulcerosa (doença que causa inflamação da mucosa do cólon e do reto) e a Doença de Crohn (doença que pode afetar qualquer região do trato digestivo, desde a boca até ao ânus) possuem um risco aumentado de desenvolver CCR, sendo o risco associado a estas condições tanto maior quanto maior for a extensão e duração da doença. [9]

A **História Familiar de CCR** [6,8] representa também um fator de risco não modificável. O risco relativo é superior a 2 quando o afetado é um familiar em 1º grau, especialmente se há múltiplos elementos da família afetados ou se o diagnóstico nos mesmos foi feito em idades jovens. [10] Nas famílias em que alguma das situações anteriores se verifique é frequente que o CCR surja mais precocemente do que o habitual.

Também o **Risco genético** se inclui nos fatores de risco não modificáveis. [8,10,11] Como já foi referido, 5 a 10% de todos os CCR são reconhecidamente consequência de condições hereditárias.[8] A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e o Síndrome de Lynch

(HNPCC- cancro colorretal hereditário não-polipósico) são as condições hereditárias mais frequentemente associadas ao risco de CCR.

Fatores de risco ambientais/modificáveis

Os **hábitos alimentares** constituem um importante fator de risco modificável para CCR, estimando que a correção dos mesmos poderá reduzir em 70% a incidência do mesmo. [8,3] Uma dieta rica em gorduras, sobretudo gorduras animais, o consumo excessivo de carne e a ingestão escassa de vegetais e fruta e fibra aumenta o risco desta doença [8] Pensa-se ainda que o consumo de leite e cálcio pode diminuir o risco de CCR. [9]

A **atividade física reduzida e obesidade** representam dois fatores de risco para CCR, habitualmente interligados, uma vez que coexistem frequentemente. [8] O exercício físico regular possui benefícios comprovados na redução de CCR devendo ser fortemente recomendado, de acordo com a condição física dos indivíduos.

O **tabagismo e consumo excessivo de álcool** estão também associados a um aumento do risco de CCR. [8,11] O tabaco, para além de ser o principal fator de risco para carcinoma do pulmão, estando esta associação claramente estabelecida, representa também um fator de risco para o CCR. O tabagismo encontra-se envolvido quer na formação, quer no crescimento de e conseqüente grau de agressividade dos pólipos adenomatosos, sendo que nos fumadores o CCR tende a desenvolver-se mais precocemente do que na restante população. [12,13] O mesmo se verifica nos indivíduos com hábitos alcoólicos pesados, nos quais também é frequente o surgimento mais precoce desta patologia. [13] Para além disto, muitos dos indivíduos que consomem álcool em excesso apresentam uma alimentação com carências em nutrientes essenciais, agravando assim a suscetibilidade para esta neoplasia. [7]

As manifestações clínicas do CCR são habitualmente tardias, o que dificulta o seu diagnóstico em tempo útil, tornando o seu prognóstico sombrio. Quando surgem apresentam-se normalmente de acordo com a localização anatómica do tumor. Os tumores localizados no

cólon transverso, descendente ou sigmóide podem causar obstrução, parcial ou completa, mais frequentemente do que os localizados no cólon ascendente ou no cego.[6] Quando isto acontece pode manifestar-se através distensão abdominal, dor, náuseas e vômitos e alteração dos hábitos intestinais. Os tumores do cólon direito (ascendente) podem apresentar-se através de ulcerações, que podem dar origem a uma perda sanguínea crónica, muitas vezes manifesta por astenia, palpitações, relacionada com anemia microcítica e hipocrómica, por défice de ferro. Se a ulceração ocorrer em tumores no sigmóide e reto podem surgir hematoquézias.[6] Quando há invasão da parede intestinal ou de estruturas subjacentes pode surgir, para além da dor e alteração dos hábitos intestinais, tenesmo, caso o tumor se localize no reto.

O desenvolvimento dos tumores do cólon pode dar origem a perfuração que, nesses casos, se manifestará sob a forma de um quadro de ventre agudo.[6]

Para além destas manifestações, tal como a grande parte das neoplasias conhecidas, o CCR pode cursar com anorexia e marcada perda ponderal.

A influência da alimentação sobre o risco de CCR

Uma nutrição saudável e equilibrada é indispensável para a manutenção da saúde. Esta pode contribuir para a saúde humana em diversos níveis, quer para a diminuição do risco de determinadas doenças, quer para a restauração da homeostasia em casos de doença já instalada.

Vários estudos atuais comprovam a importância de fatores ambientais, especialmente a alimentação, como agente fulcral na prevenção e desenvolvimento de CCR.

Um estudo realizado no Uruguai [14] contou com a participação de 611 casos de CCR diagnosticado e confirmado microscopicamente (320 com carcinoma do cólon – 52,4% - e 291 com carcinoma retal – 47,6%) e 1362 controlos sem doenças neoplásicas. Através do recurso a *Food Frequency Questionnaires* (FFQ), os doentes foram distribuídos segundo o seu tipo de alimentação. Assim, foram divididos em três tipos de padrão alimentar:

- Padrão alimentar à base de carne (cujos constituintes são, essencialmente, carnes vermelhas, carne processada, lacticínios, ovos, entre outros, sendo, por isso, rico em proteínas de origem animal, gorduras saturadas, ácidos gordos monoinsaturados, ácido linoleico, colesterol, cobalamina e fósforo)
- Padrão alimentar à base de plantas (cujos constituintes são, essencialmente, vegetais crus, vegetais cozinhados e fruta, sendo, por isso, rico em glicose, frutose, vitamina C, fitosteróis e nitratos)
- Padrão alimentar à base de hidratos de carbono (cujos constituintes são, essencialmente, pão e cereais, sendo, por isso, rico em amido, fibra, piridoxina e tiamina)

Este estudo [14] revelou que quer o padrão alimentar à base de carne, quer o padrão alimentar à base de plantas influenciam significativamente ao carcinoma colorretal. Enquanto

o primeiro se associa positivamente com o risco de carcinoma colorretal, ou seja, está correlacionada com o aumento do risco (RR:1,63), o segundo está inversamente relacionada com o mesmo (RR: 0,60), exercendo um efeito protetor. Por outro lado, a alimentação à base de hidratos de carbono não demonstrou estar significativamente associada a esta doença. (Tabela 1) Isto poderá ser explicado pelo facto de este tipo de alimentação fornecer grandes quantidades de folato e fibra alimentar, que tem um efeito protetor em relação ao CCR e, assim, contrabalançam o expectável risco associado ao amido.

Padrão de dieta	OR	IC (95%)
Baseado em carne	1,63	1,22-2,18
Baseado em vegetais	0,60	0,45-0,81
Hidratos de Carbono	1,28	0,96-1,70

Tabela 1: Risco Relativo de CCR associado aos diferentes padrões alimentares segundo De Sétéfani et al. [14]

Para outro estudo, realizado na Jordânia [15], foram recrutados 220 casos de CCR e 220 casos controlo. Neste estudo concluiu-se a existência de diferenças significativas no consumo de vegetais, fruta e carne, entre o grupo de casos de CCR e o grupo de controlo. Assim, detetou-se que a frequência de consumo de fruta e vegetais era significativamente menor nos casos de CCR do que nos controlos, enquanto que a frequência do consumo de carne e gorduras saturadas era maior nos casos de CCR, estando positivamente associado ao risco de CCR. Por outro lado, não foram detetadas diferenças significativas relativamente ao consumo diário de cereais e leite. (Tabela 2)

Grupo alimentar	Casos (%)	Controlos (%)
Pão, cereais e arroz e massa	0,45	0,91
<6	98,6	96,8
6-11	0,91	2,27
>11		
Vegetais		
<3	29,6	4,54
3-5	36,8	49,5
>5	33,6	45,9
Frutas		
<2	42,7	16,4
2-4	44,1	61,8
>4	13,2	21,8
Leite, iogurte e queijo		
<2	7,7	11,8
2-3	89,1	85,9
>3	3,18	2,27
Carne, peixe, ovos		
<2	7,73	18,2
2-3	48,6	62,3
>3	43,6	19,6

Tabela 2: Distribuição dos casos e controlos segundo o seu tipo de alimentação, segundo Arafa et al. [15]

Para além disto, verificou-se que o grupo de doentes com CCR apresentava uma ingestão diária de fibra muito menor do que os casos controlo ($4,63 \pm 5,4$ g/dia vs. $18,8 \pm 3,1$ g/dia). Relativamente ao fornecimento diário de vitaminas e minerais não se constatarem diferenças relevantes nos dois grupos, à exceção de folato e vitamina B12, cujo consumo se demonstrou ser mais elevado no grupo de controlo (respetivamente $189,2 \pm 11,7$ µg/dia e $1,09 \pm 1,1$ µg/dia nos casos de CCR vs. $212,5 \pm 13,1$ µg/dia e $1,49 \pm 1,3$ µg/dia nos controlos). O mesmo se concluiu relativamente à ingestão de β-carotenos ($1946,96 \pm 1485,18$ mg/dia nos casos de CCR e $2257,23 \pm 1561,90$ mg/dia nos controlos), Vitamina C ($45,48 \pm 16,81$ µg/dia nos casos de CCR e $64,78 \pm 13,74$ µg/dia nos controlos) e selénio ($38,75 \pm 11,42$ µg/dia nos casos de CCR e $59,26 \pm 8,91$ µg/dia nos controlos).

Outro estudo [16], realizado nos EUA, que se baseou na realização de dois questionários de estilo de vida, um entre 1976 e 1977 e o último entre 2002 e 2004, contou com a participação de 2818 indivíduos. Aquando do início do estudo nenhum dos

participantes tinha história prévia de pólipos colorretais ou CCR, nem de doenças inflamatórias intestinais como colite ulcerosa, doença de Crohn ou diverticulite.

Durante o seguimento dos participantes, que durou 26 anos, detetaram-se pólipos no cólon/reto em 441 indivíduos, dos 2818 da população em análise (15,6%).

Inúmeras variáveis foram investigadas neste estudo, entre idade, sexo, grau de escolaridade, história de CCR em parentes de primeiro grau, atividade física, álcool, tabagismo, obstipação, frequência do recurso a medicação analgésica, entre outras. Não foram encontradas diferenças significativas na prática de exercício físico, consumo de álcool ou tabaco, entre os casos e os controlos.

No que diz respeito às características dietéticas, concluiu-se que na amostra do estudo mais de 60% da população seguia uma alimentação vegetariana (para a qual se considerou o consumo médio de carne inferior a um vez por semana), tendo sido encontrada uma relação inversa deste tipo de alimentação com o risco de pólipos. Assim, o consumo de vegetais, legumes, frutos secos e arroz integral exercerá, segundo o mesmo estudo, um efeito protetor, o que corrobora as conclusões dos estudos supramencionados. Além do mais, foi ainda estabelecida uma relação dose/efeito para cada um destes alimentos. Deste modo, verificou-se que a ingestão de pelo menos uma porção de verduras cozinhadas por dia (≥ 7 vezes por semana) proporciona uma redução do risco de ocorrência de pólipos de 24%, quando comparada com a ingestão inferior a 5 vezes por semana. Em relação ao consumo de frutos secos, observou-se uma redução do risco em 26%, quando comparada a ingestão de 3 ou mais vezes por semana, com a ingestão inferior a uma vez por semana. A relação dose/efeito mostrou-se ainda mais significativa no que concerne ao consumo de arroz integral, verificando uma redução do risco de 40%, quando consumido pelo menos uma vez por semana.

Neste estudo não foram identificadas associações entre a ingestão de carne e a incidência de pólipos, apesar dos intervalos de confiança deixarem a possibilidade de ocorrerem efeitos modestos não detetados.

Um estudo [17] caso-controlo realizado na Argentina, em Córdoba, recrutou 136 participantes – 41 casos com CCR diagnosticado e confirmados histologicamente e 95 controlos. Através da realização de FFQ, foram identificados três tipos de padrões alimentares – “*Southern Cone pattern*”, “*High-sugar drinks pattern*” e “*Prudent pattern*” – tendo sido, posteriormente, os participantes categorizados em tercís (baixo, médio e alto) em cada um destes padrões.

Os casos de CCR mostraram uma tendência para se agruparem, nas categorias de consumo alto e médio do primeiro padrão alimentar - “*Southern Cone pattern*”- caracterizado essencialmente pelo consumo de carnes vermelhas, vinho e vegetais ricos em amido (principalmente batatas), bem como do segundo - “*High-sugar drinks pattern*”. A percentagem de casos cuja alimentação se enquadrou nestas categorias, foi de 87,8% para o padrão alimentar “*Southern Cone pattern*”, e de 87,9% no “*High-sugar drinks pattern*”, enquanto que nos controlos se observou 74,8% e 66,3%, respetivamente. O oposto foi observado no referente ao padrão “*Prudent pattern*” (caracterizado pelo consumo de fruta, vegetais pobres em amido, e laticínios) onde se constatou uma ingestão média ou alta dos alimentos predominantes neste padrão de 48,8% nos casos contra 62,1% dos controlos. (Gráfico 1) Para além disto, verificou-se uma maior proporção de casos de CCR com obesidade (34,2%), relativamente aos controlos (28,4%).

Segundo o estudo, o consumo predominante de alimentos representativos dos grupos “*Southern Cone pattern*” e “*High-sugar drinks pattern*” exercerão um papel promotor de CCR (RR 1,5 e 3,8, respetivamente), ao invés do consumo de alimentos que representam o

grupo “*Prudent pattern*” que terá um papel preventivo em relação à mesma patologia neoplásica (RR 0,3)

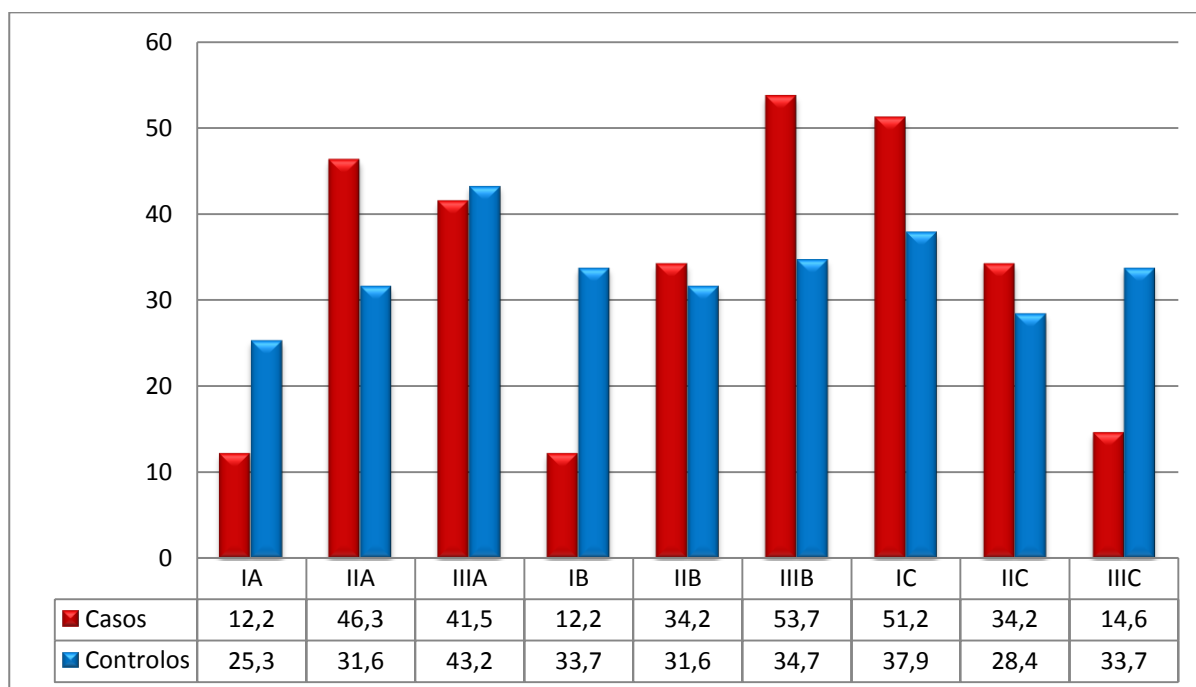


Gráfico 1: Resumo dos resultados obtidos por Pou et al. [17]

Legenda: A: “*Southern Cone pattern*”; B: “*High-sugar drinks pattern*”; C: “*Prudent pattern*”. I: Baixo consumo; II: Consumo Médio, III: Alto consumo.

Para um estudo realizado no Canadá [18], mais precisamente nas populações de Labrador e Ontário, foram identificados e recrutados 1760 casos de CCR e foram selecionados para colaborarem no mesmo 2481 indivíduos sem esta doença.

Neste verificou-se existir uma ingestão total de energia significativamente superior nos casos relativamente aos controlos (2316±811 Kcal/dia vs. 2195,1 Kcal/dia). O mesmo se observou em relação à percentagem de ingestão de gorduras totais, e calorias providas de gorduras saturadas e colesterol. Pelo contrário, constatou-se uma ingestão superior de hidratos de carbono e alimentos ricos em fibra nos controlos.

O estudo evidenciou uma relação estreita entre o alto consumo energético e a possibilidade de o mesmo aumentar o risco de CCR (RR:1,56), ao passo que uma alimentação rica em proteínas (não provenientes de carnes vermelhas) (RR:0,85) e fibras (RR: 0,84) pode reduzir o risco de desenvolver a doença.

Um estudo realizado em Portugal [19], com 151 doentes com carcinoma do reto e 102 com carcinoma do cólon selecionados entre os pacientes no Instituto Português de Oncologia, e 879 controlos na comunidade, observou que uma dieta (denominada “saudável”) baseada no consumo elevado de laticínios, cereais integrais, frutas e vegetais, e baixo consumo de vinho estava associada a um menor risco de CCR. Observou-se que o baixo consumo de leite e alimentos que contêm fibra dietética tinha um RR de 2,07 quando comparado com a dieta “saudável”. Um terceiro tipo de dieta identificada, denominada “ocidental”, caracterizada por alto consumo de carne vermelha/processada, cereais refinados, açúcar e doces, batatas e bebidas alcoólicas, e baixa ingestão de cereais integrais e sopa de legumes, demonstrou ter um RR de 2,35 de cancro do cólon, quando comparado com a dieta “saudável”. As estimativas de RR para o cancro de reto foram 3,12 e 1,41, respetivamente.

Consumo de carne

O consumo de carnes, especialmente se vermelhas e processadas, parece estar diretamente relacionado com o aumento do risco de CCR. [14,15,17,19] O estudo *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*, que acompanhou 478040 homens e mulheres de 10 países europeus, mostrou que o risco de CCR estava positivamente associado à ingestão de carne vermelha e processada [consumo mais elevado (superior a 160g/dia) versus menor (inferior a 20 g/dia) – risco relativo de 1,35]. [20] As carnes processadas, cozinhadas a altas temperaturas, produzem aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que aparentam ser um agente etiológico major no CCR. [14,21]

Para além disto, a carne processada contém níveis relativamente altos de nitrito e nitrato, que contribuem para a produção de nitrosaminas mutagénicas. [22]

Segundo a *WCRF*, o consumo de 50g/dia de carne vermelha está associado a um aumento em 15% do risco de CCR, e o consumo de 50g/dia de carne processada está associado a um risco ainda maior, de 21%. [7]

Por outro lado, um estudo conduzido por Tantamango e seus colaboradores [16] revela não existirem evidências suficientes para estabelecer esta relação causal direta, sugerindo a possibilidade de o consumo de carne estar mais relacionado com a progressão de pólipos para CCR, ao invés de promover a transição de mucosa normal para mucosa neoplásica.

Uma alimentação rica em carne tende, habitualmente, a estar associada à baixa ingestão de vegetais, fruta e fibra, o que impede o estabelecimento da verdadeira relação entre a ingestão de carne e o risco de CCR. [21]

Assim, a verdadeira influência deste alimento sobre o aumento do risco de CCR, não se encontra completamente estabelecida, pelo facto de ser difícil avaliar o risco individual dos alimentos. Sabe-se, no entanto, que de forma direta (aumento do consumo de carne) ou indireta (diminuição da ingestão de alimentos que parecem exercer um papel preventivo) há um aumento do risco de incidência de CCR.

Consumo de Frutos e vegetais

Vários estudos [14-17] são fortemente sugestivos de uma associação inversa entre a ingestão de frutos e vegetais e o risco de CCR, sendo o seu efeito protetor evidente.

Os padrões alimentares à base de plantas (frutos e vegetais), apresentam grandes quantidades de frutose, glucose e fitosteróis, nutrientes que se pensa terem ações protetoras. [14] Para além disto, os legumes são fonte de grandes quantidades de fibra alimentar, que é um precursor de butirato luminal, composto com propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas. [16] Um estudo concluiu que um baixo consumo de fibra (inferior a 25g/dia

segundo a *RDA – Recommended Dietary Allowances*) está associado a um aumento de risco de CCR. [15]

Além do benefício na prevenção de CCR, as frutas, legumes e verduras, além de ricos em nutrientes, possuem baixo teor energético e, por isso, o consumo adequado destes alimentos auxilia também a prevenção e controlo da obesidade, que é um fator de risco para CCR.

Consumo de peixe

Estudos recentes sugerem um efeito protetor do consumo de pelo menos duas porções de peixe por semana. [24] O mecanismo postulado apoia-se no facto de os óleos de peixe aumentarem o stresse oxidativo nas células pré-neoplásicas, através da produção de ROS, provocando a apoptose destas células e removendo-as do organismo antes que se estabeleçam e proliferem. Uma hipótese alternativa sustenta o papel protetor do consumo de peixe na natureza anti-inflamatória dos óleos de peixe. [24]

Resultados do estudo EPIC revelaram que o consumo de peixe está inversamente relacionado com o risco de CCR (>80 g / dia vs. <10 g / dia , RR = 0,69). [20]

Consumo de Fibra alimentar

As principais fontes de fibra alimentar são, como já foi referido, os alimentos vegetais como grãos, tubérculos, frutas, legumes, verduras e leguminosas.

Vários estudos atribuem às fibras alimentares uma relação inversa com o risco de CCR, embora esta associação não esteja definitivamente reconhecida. Postula-se que o mecanismo protetor da fibra resulta do facto de acelerar o trânsito intestinal, diminuindo o contacto de carcinogénicos e de promotores da carcinogénese com a mucosa do cólon. [6]

Recomenda-se a ingestão de cerca de 25g/dia de fibra alimentar. [15]

Consumo de Micronutrientes

O consumo de micronutrientes parece exercer um papel preventivo em relação ao CCR. Arafa e os seus colaboradores [15] concluíram que uma ingestão inadequada de vitamina C, folato, selénio e vitamina B12 aumenta o risco de CCR. Deste modo, com o objetivo de prevenir esta neoplasia, a ingestão adequada destes micronutrientes deve ser, segundo a RDA: [15]

- Vitamina C: 60 mg/dia
- Selénio: 55-70 µg/dia
- Ácido fólico: 400 µg/dia
- Vitamina B₁₂: 2,4 µg/dia

Carcinogénese Colorretal

A progressão sequencial a partir de epitélio normal até tumor metastático, descrita por Vogelstein [22], continua a ser um modelo amplamente aceite da carcinogénese, particularmente em relação ao CCR. Neste modelo, considera-se que o CCR se desenvolve a partir da mucosa normal passando ao estado de adenoma pré-maligno e depois carcinoma, através da acumulação gradual de mutações. Assim, as formas esporádicas de CCR derivam da sequência adenoma-carcinoma, através da qual os tumores malignos se desenvolvem a partir de pólipos adenomatosos, num processo que pode ocorrer em vários anos sendo, por isso, suscetível de intervenção adequada e atempada de modo a evitar a progressão para doença maligna. [24]

O revestimento do cólon contém cerca $1,5 \times 10^7$ invaginações ou criptas, cada uma contendo pelo menos quatro células-mãe, que se dividem cerca de uma vez por dia durante toda a sua vida. [24] Pensa-se que, dado o grande número de divisões celulares que ocorrem, podem surgir mutações no ADN, que não são detetadas e se acumulam, levando a transformações morfológicas na sequência adenoma-carcinoma. [24] Estas mutações ocorrem em diversos genes, incluindo protooncogenes e genes supressores tumorais e podem surgir espontaneamente, sem exposição específica a qualquer carcinogénio ambiental, mas meramente como um resultado do acaso. [25] Quando alguns genes, tais como os que estão envolvidos na reparação do ADN, apoptose e controlo da divisão celular, são atingidos a taxa de proliferação aumenta. Se, por exemplo, as células que contêm mutações em genes supressores tumorais não forem removidas por apoptose, a mutação manter-se-á na população de células estaminais da cripta e poderá replicar-se. O gene supressor tumoral associado à apoptose mais conhecido atualmente é o p53, que representa uma mutação de fase final em 75% dos carcinomas. [25]

A sequência adenoma-carcinoma pode iniciar-se como resultado do dano tecidual causado por bactérias, carcinogêneos ou insultos ambientais, resultado em inflamação. Durante a inflamação crônica, as células inflamatórias são recrutadas e induzem instabilidade cromossômica e danos no ADN de células em proliferação, conferindo-lhes vantagens de sobrevivência e contribuindo para a sua transformação maligna. [25] A inflamação crônica do colon induz a carcinogênese, uma vez que as células inflamatórias produzem citocinas e diversas espécies reativas de oxigênio (ROS), bem como espécies reativas de nitrogênio. O stresse oxidativo que se estabelece, tem como alvos os ADN, ARN, lípidos e proteínas, potenciando diversas vias que promovem a carcinogênese, aumentando assim a transformação maligna e proliferação das células malignas iniciais. A inflamação também promove o desenvolvimento de CCR através da criação de um microambiente inflamatório durante a formação do tecido tumoral. As citocinas e quimiocinas inflamatórias e imunossupressoras secretadas pelas células neoplásicas potenciam proliferação, angiogênese, invasão local e metastização à distância e, para além disto, suprimem o sistema imunitário do hospedeiro, facilitando ainda mais o crescimento, desenvolvimento e disseminação do tumor. [29]

Os CCR encontram-se sempre associados ou a instabilidade de microssatélites ou instabilidade cromossômica. [24] A instabilidade de microssatélites ocorre em 15% dos carcinomas do cólon e resulta na inativação do sistema de reparação do ADN, durante a replicação do mesmo, o qual é controlado por vários genes, como o MLH1. Na maioria dos casos esporádicos a instabilidade de microssatélites ocorre quando a região promotora dos genes envolvidos no sistema de reparação do ADN é silenciado por metilação das repetições CpG. [11] A instabilidade de microssatélites promove a carcinogênese através da geração de mutações nos genes alvo, tais como β -catenina, TGF- β e a proteína pró-apoptótica BAX. [26,27] Por outro lado, a instabilidade cromossômica é encontrada na maioria dos CCR (os restantes 85% dos casos) e conduz a um padrão diferente de alterações genéticas que

contribuem para a formação do tumor. Os genes envolvidos na instabilidade cromossômica são os que codificam o gene APC, K-ras (envolvido no controlo da divisão celular), SMAD4 (regulador do gene de transcrição) e p53. [28] O marcador histológico mais precocemente identificável na carcinogénese é a formação de ACF (*Aberrant Crypt Fossi*), associada à perda do gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*). [24,25,30,31]

A modificação da expressão de genes que regulam a mitose, a apoptose e a reparação de ADN como resultado da metilação aberrante de regiões promotoras [25] é particularmente importante na carcinogénese. Tais alterações parecem estar fortemente relacionadas com a idade, e são exacerbadas na doença inflamatória intestinal. [25]

O desenvolvimento de CRC envolve várias alterações genéticas e moleculares na proliferação celular, semivida celular, diferenciação, resistência à apoptose, metástase e angiogénese. [30,31] A perda da função do gene APC, ou uma mutação no mesmo, evento fulcral neste processo, e a ativação da β -catenina e K-ras, levam à ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina/Tcf4 e, conseqüentemente, à transcrição de genes mutados, tais como ciclina D1 , c-myc , VEGF e metaloproteinases de matriz (MMPs), que estão envolvidos na carcinogénese. [30] Além disso, a mutação oncogénica de K-ras resulta na activação de Ras e seus efetores, como as vias Raf /MEK/proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK) e fosfatidilinositol-3 -quinase (PI3K)/ Akt. [29]

A inibição de iNOS, COX -2, 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase, receptor α de retinóide X, o ER- β , 5-lipoxigenase, β -catenina e de MMPs têm demonstrado efeitos protetores contra o desenvolvimento de CCR.

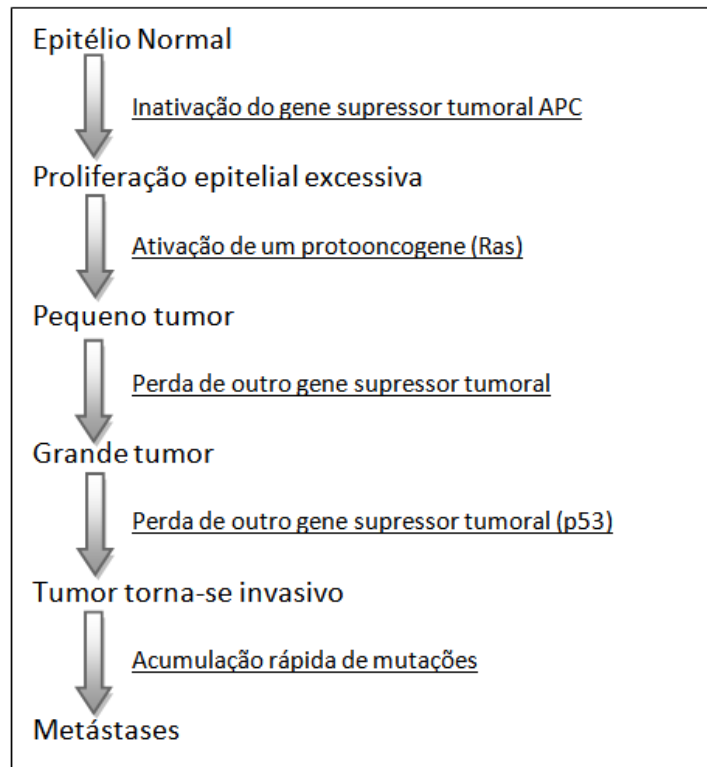
A progressão da doença é comumente caracterizada histologicamente por etapas distintas, desde a hiperplasia, passando pela displasia e adenoma até adenocarcinoma e metástases à distância.

O processo de desenvolvimento de CCR cursa, invariavelmente, com inflamação crónica, alterações das cascatas de sinalização, da expressão de genes envolvidos na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose.

Assim, as forças motrizes na progressão do tumor são complexas, e incluem não só o envelhecimento,

mas potencialmente também a inflamação e mutagénios ambientais, bem como a predisposição genética subjacente.

Este modelo explicativo da carcinogénese colorretal encontra-se simplificado no esquema 1 e mais pormenorizadamente no anexo 1.



Esquema 1: Modelo da Carcinogénese Colorretal

Mecanismos subjacentes aos efeitos dos alimentos

A relação do CCR com a alimentação foi já identificada, e encontra-se relativamente bem esclarecida. No entanto, os mecanismos que estão subjacentes aos efeitos protetores ou potenciadores dos alimentos não são ainda claramente conhecidos.

Conhece-se o papel inibidor da carcinogénese de alguns componentes contidos em alguns alimentos como os retinoides, vitaminas E, D, C, polifenóis, fibras, cálcio, selénio e ácidos gordos polinsaturados, bem como o efeito potenciador de outros componentes, como proteínas, lípidos, cloreto de sódio, nitritos e nitratos, entre outros [5] Porém, é de suprema importância esclarecer os mecanismos que induzem estes efeitos, para melhor poder intervir a nível da prevenção.

A dieta mediterrânea, cujos constituintes principais são azeite, peixe, cereais, legumes, frutas, vegetais e laticínios, evidencia efeitos benéficos em vários domínios da saúde, nomeadamente na diminuição de risco de CCR [32] mediados pelos seus efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidativos. Esta representa, não só um padrão alimentar, mas sobretudo um estilo de vida equilibrado e saudável. Os seus benefícios advêm não só dos alimentos que a compõem e da forma como são confeccionados, mas do facto de dela fazer parte um baixo teor de ácidos gordos saturados e alto teor de ácidos gordos monoinsaturados, tal como em glícidos complexos e fibra alimentar, com o seu reconhecido papel antioxidante.

O metabolismo dos ácidos gordos e a conseqüente produção de eicosanóides é o principal mecanismo associado ao papel anti-inflamatório da dieta mediterrânea. [33] Os ácidos gordos regulam a quantidade de ácido araquidónico nas membranas celulares, que é posteriormente convertido em eicosanóides, nomeadamente leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos, reação catalizada pelas ciclo-oxigenases e lipo-oxigenases. Os eicosanóides,

com particular relevo a Prostaglandina E2, têm evidenciado um papel mediador da carcinogénese do cólon, [31,32] uma vez que desempenha um papel fundamental na expansão de populações celulares nas criptas cólicas, promovendo a formação de adenomas.

A alimentação atua sobre os mecanismos que promovem a carcinogénese colorretal, essencialmente a inflamação, inibindo-os ou estimulando-os, conferindo dessa forma um risco diminuído ou adicional de CCR. Os principais mecanismos através dos quais alguns alimentos exercem um efeito protetor sobre o risco de CCR são então: ação anti-inflamatória, mas também, ação antioxidante, indução da apoptose e paragem do ciclo celular.

Ação anti-inflamatória

A inflamação, um processo fisiológico em resposta a perturbações criadas no organismo por diversos fatores, quando de baixo grau e prolongada, está associada à carcinogénese, exercendo uma espécie de força motriz na transformação de células pré-malignas em malignas.

A inflamação, inicial envolve o recrutamento de uma ampla variedade de células imunes e a libertação de várias citocinas pró-inflamatórias. Quando a inflamação se torna crónica, a persistência de danos dos tecidos e a proliferação celular, bem como o aumento de ROS, contribui, como já foi referido, para microambiente propenso ao desenvolvimento de cancro, por dano direto do DNA. [3]

Uma das vias mais importantes em grande parte dos casos de CCR é a via pró-inflamatória induzida pela transcrição do NF- κ B.[4] O NF- κ B ativado regula a transcrição de numerosos genes que medeiam a sobrevivência do tumor, incluindo iNOS, a COX-2, 5- LOX, o TNF- α , o HIF-1- α e IL -6, resultando em inflamação e carcinogénese. [29]

Alguns alimentos atuam inibindo a inflamação, sendo este o principal mecanismo que os associa à prevenção de CCR.

Ação antioxidante

O stresse oxidativo, provocado pelas ROS (espécies reativas do oxigénio), desempenha um papel crucial na fisiopatologia não só de todas as fases da progressão de doenças neoplásicas, mas também está inerente à fisiopatologia da aterosclerose e doenças degenerativas.

O desequilíbrio entre a produção de ROS e a sua remoção, levando à sua acumulação, provoca danos celulares. Estes danos provocados pelo stresse oxidativo podem ocorrer em macromoléculas, tais como proteínas, ADN e lípidos. [29]

É atualmente consensual o conhecimento de que o fumo do tabaco e o álcool induzem a acumulação de ROS, ao contrário de polifenóis do chá e flavonoides, que inibem a produção de ROS. [29] Para a remoção de ROS são necessárias enzimas como o superóxido dismutase, catalase e glutatião, cuja fonte pode ser endógena ou podem ser conseguidas através de fontes alimentares naturais, que serão mais detalhadas à frente.

Apoptose

A apoptose, uma forma de morte celular programada, desempenha uma função muito importante tanto no desenvolvimento, como na homeostase dos tecidos. Este processo envolve a ação conjunta de uma série de vias de sinalização intracelular, incluindo membros da família caspases, formadas por proteases de cisteína, armazenadas como pró-caspases na maioria das células. Este facto distingue o processo de apoptose das outras formas de morte celular. [29]

Durante o processo apoptótico a célula passa por diferentes fases: compactação da célula, formação de invaginações na membrana, condensação da cromatina e fragmentação do ADN. No final do processo a célula morta divide-se em vesículas membranares (corpos apoptóticos) que são fagocitadas.

Durante a carcinogénese há mutações que induzem uma diminuição da apoptose, perpetuando assim o crescimento e proliferação de células neoplásicas. O NF- κ B cuja ativação constitutiva se verifica num grande número de casos de CCR, regula para além do que acima foi mencionado, a expressão de proteínas anti-apoptóticas (como Bcl-2, Bcl-xL, IAP-1, IAP-2, cFLIP e survivina). [2,4]

Assim, a indução da apoptose pode ser considerada um dos alvos importantes numa abordagem preventiva contra cancro. É atualmente evidente que muitos compostos alimentares naturais para consumo humano têm o potencial de inibir o crescimento de células tumorais alvo, por um ou mais intermediários de sinalização que conduzem à indução da apoptose.

Paragem do ciclo celular

No cancro, o normal crescimento e comportamento celular é perdido, havendo alterações na regulação do ciclo celular que, em condições normais, é rigidamente controlado.

Do ciclo celular fazem parte quatro fases (G1, S, G2 e M). Várias proteínas são conhecidas por regularem a duração dos eventos no ciclo celular. A família de fatores de transcrição C/EBP, também expressa em resposta à ativação de NF- κ B, desempenha um papel importante no controlo da proliferação e diferenciação celulares. [28] A indução de paragem do ciclo celular e/ou apoptose é considerada uma estratégia quimiopreventiva promissora.

Mecanismos de proteção de alguns componentes da alimentação

Os vegetais são fonte de grandes quantidades de fibra dietética, cuja ação protetora contra CCR é largamente conhecida, exercendo uma clara relação dose-efeito, em que a cada 10g de fibra alimentar consumida por dia corresponde um decréscimo de 10% do risco. [25] Atualmente pensa-se que o principal mecanismo subjacente é a produção de AGCC (ácidos gordos de cadeia curta), em particular o butirato, como resultado da fermentação de fibras solúveis. O butirato é o principal combustível metabólico das células do cólon, regulando a proliferação celular e a manutenção da integridade do tecido. Em culturas celulares o butirato induz apoptose, tendo-se observado o mesmo *in vivo*, relativamente a células tumorais, inibindo assim a carcinogénese. [25]

O consumo de vegetais conduz à ingestão de grandes quantidades de fitoquímicos, como compostos fenólicos e glucosinolatos. Enquanto os glucosinolatos são encontrados apenas em vegetais da família brássica, como brócolos e repolho, os compostos fenólicos são encontrados na maior parte das plantas. A atividade protetora dos glucosinolatos em relação ao CCR deve-se ao seu poder de indução de enzimas de metabolização e de antioxidantes endógenos, bem como à paragem do ciclo celular e à indução da apoptose. [25] Relativamente aos polifenóis as evidências epidemiológicas específicas no que concerne à relação com o CCR, são relativamente escassas, apesar de o consumo de chá e soja parecer apresentar um efeito protetor. Um estudo em modelos animais, concluiu a existência de atributos quimiopreventivos, de alimentos cuja composição contém polifenóis, essencialmente revesterol (uvas) e epigallocatequina galato (chá) , sendo a indução da apoptose, supressão da inflamação e a redução da proliferação, os mecanismos que se pensa estarem subjacentes. [25]

O resveratrol confere ainda efeitos adicionais sobre a saúde humana, como proteção contra a aterosclerose e inibição da agregação plaquetar.

Conhecer os mecanismos, através dos quais os nutrientes influenciam o processo carcinogénico, é fundamental para interpretar os fenómenos que estão em causa e melhor decidir sobre o modo como estabelecer estratégias com vista à prevenção do CCR. Neste contexto, faz todo o sentido aprofundar os conhecimentos a este nível.

A. Bioflavonoides

Os bioflavonóides são metabolitos secundários de plantas que são presentes em frutas, legumes, nozes e sementes. Alguns deles exibem um amplo espectro de propriedades farmacológicas tais como antioxidante, eliminação de radicais livres, anti-inflamatórias, anti-cancerígenas, antiviral, antibacteriana, anti-trombogénica, e as atividades antiaterogénica. [30]

Quercetina

A quercetina é um flavonoide natural, encontrado numa grande variedade de alimentos como maçãs, cebolas, brócolos, chá e vinho tinto, com uma ingestão diária estimada, nos países ocidentais, entre 25 a 30 mg. [2]

A sua ação quimiopreventiva relativamente ao CCR fundamenta-se na sua ação antioxidante, anti-inflamatória, antiproliferativa, pró-apoptótica e ao bloqueio de NF- κ B. [2]

Estas ações têm como mecanismos subjacentes:

- Inibição da atividade transcripcional da via β –catenina/Tcf-4 [34,36]
- Indução da apoptose através da sobre-regulação de p53, p21 e sinalização AMPK [30,35]
- Indução da paragem do ciclo celular através da diminuição da expressão da Ciclina D1 e survivina [36]
- Inibição da COX, LOX e PKC (ação anti-inflamatória) [29]

Apigenina

Pertencente ao grupo dos flavonoides, encontra-se fundamentalmente na salsa e aipo, e possui propriedades anti-cancerígenas através de:

- Indução da paragem da progressão do ciclo celular pela modulação de MAPK e PI3K. [29]
- Indução da apoptose por meio do aumento da expressão da proteína APC nas células neoplásicas do cólon [37]

Catequinas do chá verde

As catequinas do chá verde pertencem ao grupo dos flavonoides e têm sido alvo de muitos estudos nos últimos anos.

A epigallocatequina-3-galato (EGCG) é a catequina mais abundante no chá verde e tem demonstrado ações de inibição do crescimento e indução da apoptose em diversos tipos de células tumorais para além do CCR, como melanoma, cancro da mama, cancro do pulmão e leucemia. (29) Os efeitos protetores contra o CCR justificam-se pelo facto de:

- Exercer um papel supressor das lesões pré-malignas do cólon induzidas pelo azoximetano (AOM) [38]
- Interferir com a sinalização EGFR (*epidermal grow factor receptor*). [39]

Para além disto, a EGCG parece ter uma ação antioxidante através da supressão da expressão de NADPH oxidase e da geração de ROS. [29]

Naringenina

A naringenina é um flavonoide que se encontra presente na laranja. Pensa-se atualmente que tem uma ação protetora contra o risco de CCR, uma vez que um estudo em animais revelou que esta promove a diminuição do número das ACF induzida pelo azoximetano e aumenta a apoptose das células neoplásicas do cólon. [40]

Silibinina/silimarina

A silibina, é comumente encontrada nos frutos secos da planta *Silybum marianum* que contém um composto flavonoide antioxidante, a silimarina, cujos efeitos benéficos sobre a saúde, incluindo a proteção contra CCR, se encontram bem documentados. Um estudo [41] constatou que inibe a proliferação celular e promove a paragem da progressão do ciclo celular em células neoplásicas do cólon, através da inibição da atividade do promotor de ciclina-CDK e aumento da expressão de p21 e p27 (genes supressores tumorais). Para além disto, a silibinina também tem efeitos anti-inflamatórios, sustentado na sua ação supressora dos produtos dos genes regulados por NF- κ B, incluindo COX-2, LOX, iNOS, TNF e IL-1. [2,30]

B. Proantocianidinas e compostos fenólicos

As Proantocianidinas podem ser encontradas em frutas, feijão, nozes e cacau.

Resveratrol

O resveratrol é um composto polifenólico encontrado em diversos frutos, como uvas, amoras e amendoins, e tem demonstrado diversas propriedades anticancerígenas, contra diversos tumores, incluindo o CCR.

A sua ação advém do seu efeito inibitório do crescimento através da indução da apoptose e da paragem do ciclo celular. [2,3, 29]

Os seus efeitos apoptóticos decorrem de: [2,29]

- Aumento da atividade das caspases
- Sobre-regulação de p53
- Sub-regulação de Bcl-2, Bcl-X_L, survivina e IAPs

A paragem da progressão do ciclo celular advém da: [2,29]

- Sobre-regulação p21, p27,p16
- Sub-regulação da ciclina D1, Ciclina E, Cdk2, Cdk4, Cdk7

Para além disto, o resveratrol possui capacidades como a inibição da COX-2, lipoxigenase e iNOS, bem como inibição da angiogénese, invasão e metástases. [2] A inibição das metástases ocorre por redução de HIF-1- α e MMP-9 nas células neoplásicas do cólon. [30] O resveratrol inibe ainda a via de sinalização Wnt. [30]

Curcumina

A curcumina, princípio ativo da *Curcuma Longa*, encontra-se no açafrão e os seus efeitos passam essencialmente pela inibição da inflamação e quimioprevenção de cancro. Segundo um estudo, a curcumina inibe a ativação de NF- κ B e a expressão dos genes que esta regula, em várias linhagens celulares neoplásicas. [2,4]

Foi também descrito o efeito protetor do consumo de curcumina em doentes com doença de Crohn, colite ulcerosa e PAF. [4]

Pterostilbene

O Pterostilbene, um análogo dimetílico de resveratrol, é encontrado em mirtilos e tem acção anti-inflamatória através da inibição da via p38 MAPK em células do cólon [43] Um estudo feito em ratos revelou que a ingestão de pterostilbene suprime a formação de ACF induzida por azoximetano. [29,44] Um outro estudo, também em animais, revelou que o pterostilbene inibe a carcinogénese do cólon através da sub-regulação das vias de sinalização Wnt/ β -catenina, EGFR, PI3K/Akt e de NF- κ B. [45]

Além das ações anticancerígenas, apresenta também outros efeitos benéficos sobre a saúde humana, tais como ações anti-inflamatórias, antioxidantes e analgésicas. [29]

Gingerol

O gingerol é uma substância fenólica, presente no gengibre e tem diversos efeitos farmacológicos incluindo ação antioxidante, antiapoptótica e anti-inflamatória. [2] Pensa-se que as suas propriedades quimiopreventivas têm como base inibição da expressão da COX-2,

através do bloqueio da via de sinalização p38 MAPK-NF- κ B. [2] Para além disto, diminui a proliferação celular e angiogénese induzida por VEGF e diminui a atividade de MMPs. [29]

C. Isotiocianatos

O sulforafano é um isotiocianato encontrado nos bróculos e os seus mecanismos de ação incluem paragem do ciclo celular, inibição da histona deacetilase, modulação da via MAPK, inibição da NF- κ B e da produção de ROS. [48]

Os isotiocianatos, encontrada no repolho, nabo, bróculos, couve, nabos, couve-flor e couve-de-bruxelas, possuem demonstrada actividade quimiopreventiva do cancro. [30]

O Phenethyl-isotiocianato exerce a sua proteção de CCR através da indução da paragem do ciclo celular, pela redução da expressão de ciclinas. [28]

Para além disto, um artigo [49] revela a ação do phenethyl-isotiocianato sobre a inibição da migração celular e invasão, através da diminuição da expressão do gene MMP, suprimindo as vias de sinalização das PKC e MAPK e os níveis de NF- κ B.

D. Micronutrientes

Os vegetais são fonte de um grande número de vitaminas, principalmente **Vitamina C**, **Carotenoides** (precursores de vitamina A), **Vitamina E** e **ácido fólico** (vitamina B₉). Estas são bem absorvidas e, por isso, têm essencialmente efeitos sistémicos e não ao nível do lúmen intestinal. As vitaminas C, E e A são considerados antioxidantes, diminuindo o risco de CCR.[25] Contraditoriamente, um estudo revelou que elevados níveis plasmáticos de vitamina C estão associados à redução da apoptose nas criptas cólicas em pacientes com adenomas, o que se traduz num efeito promotor do crescimento tumoral. [25] Relativamente aos efeitos do ácido fólico crê-se que o seu papel protetor em relação ao risco de CCR está relacionado ao metabolismo do carbono e à metilação do ADN. [46]

Os carotenoides, precursores da vitamina A, tem um papel antioxidante, anti-inflamatório e anticarcinogénico. [2,25] O licopeno, um dos carotenoides mais frequentemente encontrado na dieta Mediterrânea, presente em diversos frutos como a melancia, damasco, tomates e goiaba, tem como mecanismos subjacentes a remoção de ROS e a inibição da progressão do ciclo celular. [2,30]

O Selénio tem sido reconhecido como um elemento essencial para os seres vivos. [47] Estudos realizados em humanos e animais sugerem que o selénio funciona como agente anticancerígeno contra CRC. [47] Em doses nutricionais, o selénio expressa uma variedade de selenoproteínas, através da incorporação de selenocisteína ARNt-mediada. Estas selenoproteínas incluem glutathione peroxidases e tioredoxina redutases, que têm função antioxidante e de desintoxicação [48] Em doses supranutricionais, ou seja, maiores do que as necessidades nutricionais mas não tóxicas, o seleneto de hidrogênio (H_2Se) e metilselenol (CH_3SeH) são os principais metabolitos do Selénio que têm atividade anticarcinogénica, induzindo diferentes tipos de respostas bioquímica e celular. O H_2Se induz paragem do ciclo celular das células tumorais em S/G2-M, ao passo que CH_3SeH induz paragem do ciclo celular em células tumorais e apoptose mediada por caspases, através da inibição das vias PI3-K-Akt-mTOR e MAPK. [47]

O folato, presente em diversos frutos e vegetais, parece estar inversamente relacionado com o risco de CCR. [47] É responsável pela manutenção da estabilidade genómica, regulando a síntese, reparação e metilação do ADN. [47] O défice de folato causa instabilidade genómica, quebras cromossómicas e metilação do ADN, que poderá conduzir à formação de lesões neoplásicas. [24] A proteção providenciada por suplementação de folato na dieta deverá depender do estadio da carcinogénese colorretal, uma vez que o folato está associado a um efeito protetor contra CCR numa mucosa colorretal normal, no entanto pode promover o aumento de lesões adenomatosas pré-existentes. [24]

E. Ácidos gordos ómega 3 e ácido linoleico

Um grande número de estudos experimentais e clínicos têm descrito os benefícios potenciais dos ácidos gordos polinsaturados (PUFA) omega-3, abundantes em óleo de origem marinha. Estudos realizados com óleo de peixe, que contém ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), mostraram as propriedades anti-inflamatórias e anti-carcinogénicas. Um estudo [50] revelou que o DHA induz a apoptose, a paragem do ciclo celular e a diminuição dos crescimentos das células neoplásicas do cólon, independentemente dos níveis de p53. Um outro estudo [51] acrescentou ainda a esta substância a função de supressão da proliferação celular induzida pelo ácido araquidónico, da produção de PGE₂ e da expressão de COX-2. Para além disto, acredita-se que o DHA tem ainda como mecanismos que promovem a proteção contra CCR, a indução da degradação da β -catenina proteosoma dependente, a diminuição da expressão de MMP-7 e VEGF e a indução da apoptose através da sub-regulação da sinalização por Akt. [52]

Prevenção de Carcinoma Colorretal

Estratégias de prevenção primária

Como se pôde concluir anteriormente a alimentação, entre outros aspetos do estilo de vida, apresentam comprovada influência na diminuição do risco de CCR. Assim, a adoção de estratégias para uma alimentação saudável é fundamental. Desta forma, seria recomendável e benéfica uma alimentação escassa em gorduras e carne vermelha e rica em vegetais, frutas, fibra e peixe. Para além disto, a manutenção de índice de massa corporal dentro dos valores normais, a cessação tabágica e o consumo moderado de álcool podem exercer um papel importante na prevenção desta neoplasia. [12]

Estratégias de prevenção secundária

O CCR é uma neoplasia prevenível e com tratamento curativo disponível, dependendo do estadio da doença à altura do diagnóstico. No entanto, no nosso País morrem todos os dias entre 9 a 10 pessoas por esta doença. [53] As razões para tão elevada mortalidade devem-se ao facto de as manifestações clínicas serem, habitualmente, tardias, surgindo em fases avançadas da doença, altura em que o tratamento curativo já se inviabilizou. Para além disto, a inexistência de um programa nacional de rastreio sistemático em Portugal, também contribui para os números elevados de morbilidade e mortalidade observados. Uma vez que o prognóstico do CCR está intimamente relacionado com o estágio da doença no momento do diagnóstico, a diminuição da mortalidade por esta neoplasia passa pelo diagnóstico precoce numa fase pré-sintomática, idealmente na fase da lesão precursora, o adenoma. A implementação de programas de rastreio de CCR seria benéfica e preenche todos os critérios necessários à viabilidade dos mesmos, entre os quais: é uma doença grave, com elevada prevalência, história natural longa e conhecida, existe vantagem terapêutica com o diagnóstico precoce e estão disponíveis testes seguros, eficazes e acessíveis, com capacidade de rastreio e

diagnóstico numa fase inicial da doença. [54] As linhas orientadoras apresentadas pelo Plano Oncológico Nacional preconizam a implementação de um rastreio sistemático de CCR, através da pesquisa de sangue oculto nas fezes, com um intervalo de um a dois anos, no grupo etário dos 50 aos 74 anos, e a execução imediata de colonoscopia nos casos com teste de sangue oculto nas fezes positivo. [54,55]

Comentários Finais

O CCR é uma neoplasia potencialmente prevenível, sendo mesmo o tumor maligno mais suscetível de ser prevenido. [55]

O estilo de vida, particularmente a alimentação, exerce um papel fulcral como fator de risco para a esta patologia. Reconhecida a sua importância como fator que pode determinar a ocorrência de CCR, urge adotar um estilo de vida mais saudável, sendo para isso essencial intervir a nível da modificação dos padrões de alimentação.

Concluiu-se que uma estratégia quimiopreventiva deverá passar por uma alimentação onde estejam incluídos alimentos como frutos e vegetais, sobretudo bróculos, repolho, aipo, uvas, amoras, amendoins, açafraão, mirtilos, gengibre, carotenoides, entre outros, fibras e peixe, uma vez que são reconhecidos nestes alimentos vários mecanismos associados à diminuição do risco de CCR. Também o chá verde e o vinho tinto demonstraram efeitos protetores, pelo que, em quantidades moderadas, podem fazer parte de uma alimentação saudável, orientada para a prevenção de neoplasias. Para além disto, as carnes, principalmente vermelhas e processadas deverão ser evitadas, uma vez que se verificou que o seu consumo poderá potenciar o desenvolvimento de CCR, dado que produzem aminas heterocíclicas. Do mesmo modo, como é de conhecimento geral, álcool em excesso e tabaco deverão ser evitados, uma vez que conduzem ao aumento da produção de ROS, que criam um ambiente propício ao desenvolvimento de CCR. Concluiu-se ainda que a alta ingestão energética está associada a um risco aumentado de desenvolver esta doença.

A sequência adenoma-carcinoma está na base do desenvolvimento das formas esporádicas de CCR. Esta é iniciada através de mutações no ADN, que podem ocorrer em diversos genes, como genes supressores tumorais ou protooncogenes. As mutações ocorrem devido à instabilidade cromossómica causada pela inflamação crónica que, por sua vez, pode surgir espontaneamente ou em resposta a bactérias, carcinogéneos ou insultos ambientais.

Quando estas mutações surgem, o primeiro passo detetável na sequência adenoma-carcinoma é a formação de ACF, após inativação do gene APC.

Assim, a inflamação crónica é um evento fulcral na iniciação do processo de carcinogénese colorretal, daí que se compreenda que a idade avançada ou a existência de doença inflamatória intestinal estejam associadas a um maior risco de CCR.

O principal mecanismo subjacente ao efeito protetor de alguns componentes da alimentação é, precisamente, a ação anti-inflamatória, essencialmente mediada pela inibição da COX, uma vez que a diminuição da exposição da mucosa cólica a citocinas pró-inflamatórias, se repercutirá numa diminuição da taxa de mutações. Outras ações importantes estão associadas a alguns alimentos como a ação antioxidante, devida à inibição na produção de ROS induzida por alguns alimentos, a indução da apoptose e a paragem do ciclo celular. Alguns alimentos, como os que contêm fibra, tem também propriedades mecânicas, uma vez que aumentam o volume fecal e aceleram o trânsito intestinal, diminuindo o contacto da mucosa com carcinogénicos e a seu dano subsequente.

Algumas dificuldades foram encontradas na análise do efeito da alimentação sobre o risco de CCR, que se prendem predominantemente com o facto de ser impossível avaliação do efeito de cada alimento isoladamente, uma vez que as dietas incluem diversos alimentos, sendo possível encontrar simultaneamente, na mesma dieta, componentes com efeito protetor e com efeito potenciador. Assim sendo, é em alguns casos inexequível a distinção exata de quais os alimentos que estão a exercer determinadas funções. Para além disto, alguns fatores individuais, como a genética ou o estilo de vida, nomeadamente níveis de atividade física, que não sejam reconhecidos adequadamente como potenciais fatores confundentes, podem estar associados a um aumento ou diminuição do risco, pelo que é impraticável afirmar com certeza que o risco individual se deve à alimentação ou a outros determinantes.

Referências Bibliográficas

1. Pinto CG, Paquete AT, Pissarra I. *Colorectal cancer in Portugal*. The European Journal of Health Economics, Dec 2009; 65-73.
2. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. *Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes*. Pharmaceutical Research. 2008; 25: 2097-2116.
3. Béliveau R, Gingras D. *Role of nutrition in preventing cancer*. Canadian Family Physician 2007; 53: 1905-1911.
4. Aggarwal B, Prasad S, Sung B, Krishnan S, Guha S. *Prevention and Treatment of Colorectal Cancer by Natural Agents from the Mother Nature*. Current Colorectal Cancer Reports, 2013; 9:37-56.
5. Divisi D, Tommaso SD, Salvemini S, Garramone M, Crisi R. *Diet and Cancer*. Acta Bio-medica, 2006; 77; 118-123.
6. Freitas D, *Doenças do Aparelho Digestivo*. AstraZeneca, Coimbra, 2002; 2ª edição, 435-460.
7. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention Of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
8. Hagggar FA, Boushey RP. *Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and risk factors*. Clinics in Colon and Rectal Surgery 2009; 22:191-197.
9. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013*. American Cancer Society, 2011. Disponível em: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/index>.
10. Brenner H, Kloor M, Pox CP. *Colorectal cancer*. The Lancet, Nov 2013.

11. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. *Colorectal Cancer*. Lancet, 2010; 375:1030-1047.
12. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. *Cigarette Smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. Gastroenterology 2008; 134(2): 388-395.
13. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. *Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening*. Archives of Internal Medicine 2006; 166(6):629-634.
14. De Stéfani E, Ronco AL, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Acosta G, et al: *Nutrient-derived dietary patterns and risk of colorectal cancer: a factor analysis in Uruguay*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2012; 13(1):231-235.
15. Arafa MA, Waly MI, Jriesat S, Al Khafajei A, Sallam S. “ *Dietary and lifestyle characteristics of colorectal cancer in Jordan: a case-control study*.” Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2011; 12:1931-1936.
16. Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson WL, Fraser G, Sabate J. *Foods and food groups associated with the incidence of colorectal polyps: the Adventist Health Study*. Nutrition and Cancer 2011; 63(4):565–572.
17. Pou SA, Díaz Mdel P, Osella AR. *Applying multilevel model to the relationship of dietary patterns and colorectal cancer: an ongoing case-control study in Córdoba, Argentina*. European Journal of Nutrition, 2012; 51: 755–764.
18. Sun Z, Liu L, Wang PP, Roebathan B, Zhao J, Dicks E, et al. *Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case–control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada*. Nutrition Journal 2012; 11:18.
19. Magalhães B, Bastos J, Lunet N. *Dietary patterns and colorectal cancer: a case-control study from Portugal*. European Journal Of Cancer Prevention, 2011 Sep;20(5):389-95.

20. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, et al. *Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Journal of National Cancer Institute 2005; 97:906–916,
21. Ryan-Harshman M, Aldoori W. *Diet and colorectal cancer*. Canadian Family Physician, 2007; 53:1913-1920.
22. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. The New England Journal of Medicine, 1988; 319: 525–532.
23. Johnson IT, Lund EK. *Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer*. Alimentary & Pharmacology Therapeutics 2007; 26:161–181.
24. Cappellani A, Zangli A, di Vita M, Cavallaro A, Piccolo G, Veroux P, et al. *Strong correlation between diet and development of colorectal cancer*. Frontiers in Bioscience 2013; 18: 190-198.
25. Lund EK, Belshaw NJ, Elliott GO, Johnson IT. *Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer*. Proceedings of the Nutrition Society 2011; 70:194-204.
26. Trautmann K, Terdiman JP, French AJ et al. *Chromosomal instability in microsatellite-unstable and stable colon cancer*. Clinical Cancer Research, 2006; 12:6379–6385.
27. Grady WM & Markowitz S. *Genomic instability and colorectal cancer*. Current Opinion in Gastroenterology, 2008; 16:62–67.
28. Pino MS & Chung DC. *The chromosomal instability pathway in colon cancer*. Gastroenterology, 2010; 138: 2059–2072.
29. Pan MH, Ho CT. *Chemopreventive effects of natural dietary compounds on cancer development*. Chemical Society Reviews, 2008; 37:2558-2574.

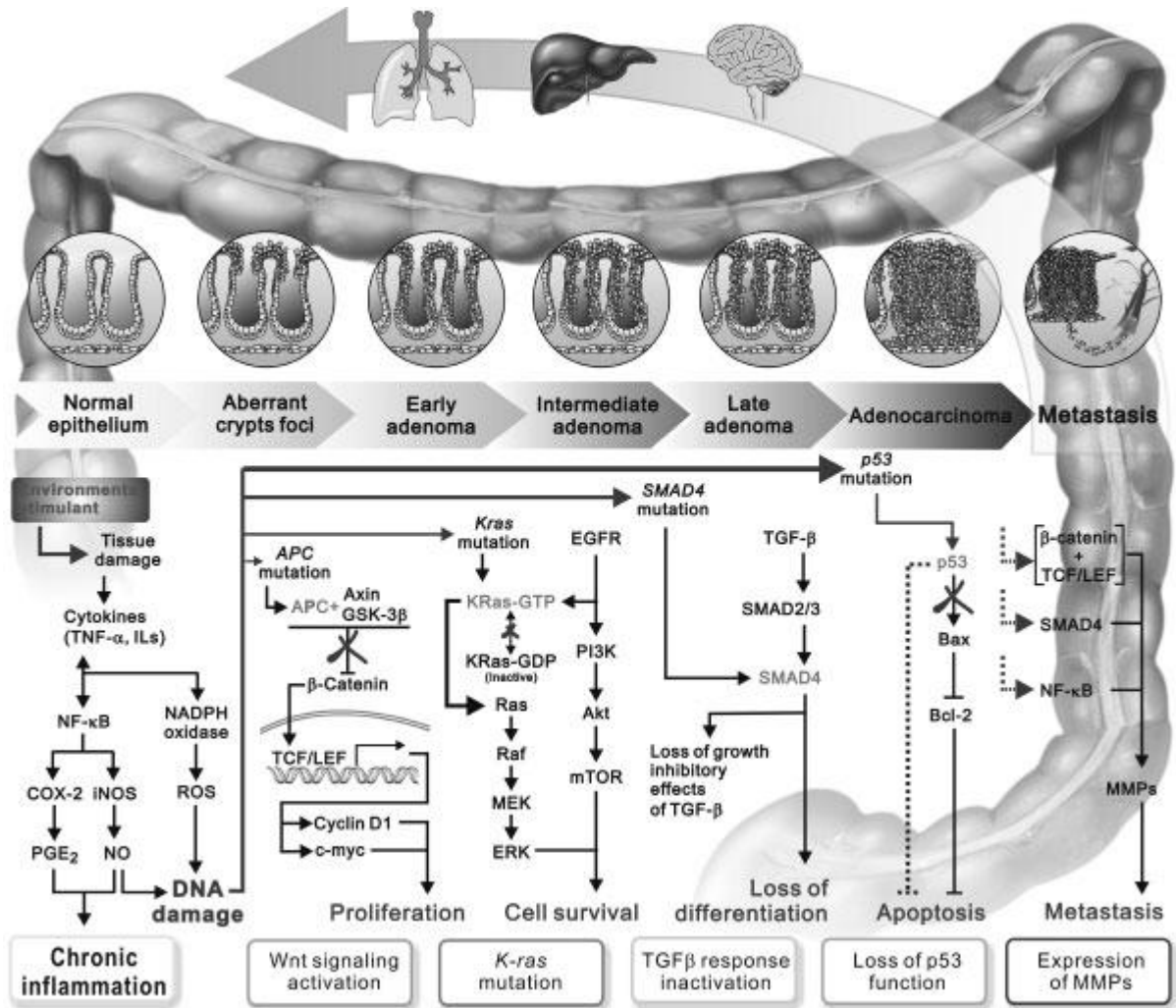
30. Pan MH, Lai CS, Wu JC, Ho CT. *Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural dietary compounds*. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011; 55(1):32-45.
31. Janakiram NB, Rao CV. *Molecular markers and targets for colorectal cancer*. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2008; 29:1-20
32. Verberne L, Bach-Faig A, Buckland G, Serra-Majem L. *Association between the Mediterranean diet and cancer risk: a review of observational studies*. *Nutrition and Cancer*. 2010; 62:860-870.
33. Djuric Z. The Mediterranean diet: Effects on proteins that mediate fatty acid metabolism in the colon. *Nutrition Reviews*, 2011; 69:730-744.
34. Park CH, Chang JY, Hahm ER, Park S. et al. *Quercetin, a potent inhibitor against beta-catenin/Tcf signaling in SW480 colon cancer cells*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 328:227–234.
35. Kim HJ, Kim SK, Kim BS, Lee SH et al. *Apoptotic effect of quercetin on HT-29 colon cancer cells via the AMPK signaling pathway*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 2010; 58:8643–8650.
36. Shan BE, Wang MX, Li RQ. *Quercetin inhibit human SW480 colon cancer growth in association with inhibition of cyclin D1 and survivin expression through Wnt/beta-catenin signaling pathway*. *Cancer Investigation* 2009; 27:604–612.
37. Chung CS, Jiang Y, Cheng D, Birt DF, *Impact of adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor gene in human colon cancer cell lines on cell cycle arrest by apigenin*. *Molecular Carcinogenesis* 2007; 46:773–782.
38. Shimizu, M, Shirakami, Y, Sakai, H, Adachi, S, et al *Epigallocatechin gallate suppresses azoxymethaneinduced colonic premalignant lesions in male C57BL /KsJ-db/db mice*. *Cancer Prevention Research* 2008; 1:298–304.

39. Adachi S, Shimizu M, Shirakami Y, Yamauchi, J, *et al.*, *Epigallocatechin gallate downregulates EGF receptor via phosphorylation at Ser1046/1047 by p38 MAPK in colon cancer cells*. *Carcinogenesis* 2009; 30:1544–1552.
40. Leonardi T, Vanamala J, Taddeo SS, Davidson LA, *et al.*, *Apigenin and naringenin suppress colon carcinogenesis through the aberrant crypt stage in azoxymethanetreated rats*. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)* 2010; 235:710–717.
41. Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M, Kahlenberg MS, *Flavonoid, silibinin, inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer*. *The Journal of Surgical Research* 2007; 143:58–65.
42. Engelbrecht AM, Mattheyse M, Ellis B, Loos B, *et al.*, *Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3- kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line*. *Cancer Letters* 2007; 258:144–153.
43. Paul S, Rimando AM, Lee HJ, Ji Y, *et al.*, *Antiinflammatory action of pterostilbene is mediated through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in colon cancer cells*. *Cancer Prevention Research* 2009; 2:650–657.
44. Paul S, DeCastro AJ, Lee HJ, Smolarek AK, *et al.*, *Dietary intake of pterostilbene, a constituent of blueberries, inhibits the beta-catenin/p65 downstream signaling pathway and colon carcinogenesis in rats*. *Carcinogenesis* 2010; 31:1272–1278.
45. Chiou YS, Tsai ML, Wang YJ, Cheng AC *et al.*, *Pterostilbene inhibits colorectal aberrant crypt foci (ACF) and colon carcinogenesis via suppression of multiple signal transduction pathways in azoxymethane-treated mice*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 2010; 58:8833–8841.
46. Johnson IT, Belshaw NJ. *Environment diet and CpG island methylation: epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia*. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 1346–1359.

47. Zeng H, Lazarova DL. *Obesity-related colon cancer: Dietary factors and their mechanisms of anticancer action*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2012; 39:161-167.
48. Juge N, Mithen RF, Traka M. *Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review*. Cellular and Molecular Life Sciences 2007; 64:1105-1127.
49. Lai KC, Huang AC, Hsu SC, Kuo CL, *et al.*, *Benzyl isothiocyanate (BITC) inhibits migration and invasion of human colon cancer HT29 cells by inhibiting matrix metalloproteinase 2/-9 and urokinase plasminogen (uPA) through PKC and MAPK signaling pathway*. Journal of Agriculture and Food Chemistry 2010; 58:2935–2942.
50. Kato T, Kolenic N, Pardini RS, *Docosahexaenoic acid (DHA), a primary tumor suppressive omega-3 fatty acid inhibits growth of colorectal cancer independent of p53 mutational status*. Nutrition and Cancer 2007; 58:178–187.
51. Habel P, Weylandt KH, Lichopoj K, Nowak J. *et al.*, *Docosahexaenoic acid suppresses arachidonic acid induced proliferation of LS-174T human colon carcinoma cells*. World Journal of Gastroenterology 2009; 15:1079–1084.
52. Calviello G, Resci F, Serini S, Piccioni, E, *et al.*, *Docosahexaenoic acid induces proteasome-dependent degradation of beta-catenin, down-regulation of survivin and apoptosis in human colorectal cancer cells not expressing COX-2*. Carcinogenesis 2007; 28:1202–1209.
53. Pinto A. *Rastreio do Carcinoma do cólon e reto: Eficácia e Adesão*. Jornal Português de Gastroenterologia, 2012; 19(3):113-114.
54. Santo ME, Ribeiro E, Colaço T, Gomes T. *Cancro do cólon e do recto: taxa de cobertura do rastreio e factores associados*. Revista Portuguesa de Clínica Geral 2011;27:290-295.

55. Forno S, Poças F, Matos ME. *O cancro colorretal e o rastreio: conhecimentos e atitudes dos portuenses*. *Jornal Português de Gastroenterologia* 2012; 19(3):118-125.

Anexos



“Mecanismos e eventos moleculares que caracterizam a transição para CCR. A Carcinogênese do cólon é um processo complexo de múltiplos passos, a sequência adenoma-carcinoma, desde pequenas lesões precursoras benignas até carcinomas metastáticos. O dano tecidual causado por bactérias, carcinogêneos e insultos ambientais resulta em inflamação. Durante a inflamação crônica, as células inflamatórias são recrutadas para o tecidos danificados e provocam instabilidade cromossômica e danos no ADN de células em proliferação, conferindo vantagens de sobrevivência, contribuindo para a transformação maligna. O passo inicial na carcinogênese é a da formação de ACF, associada com a perda de APC. Os carcinomas adquirem precocemente acumulação de mutações em oncogenes ou genes supressores de tumores, tais como K-ras, p53, e Smad4. As vias de sinalização Wnt/-catenina e EGFR/PI3K/Akt também desempenham um papel central no desenvolvimento do tumor colorretal.” [30]