



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA ANTÓNIA COELHO E CASTRO CUNHA

***FACTORES DE RISCO ALIMENTARES DO
CARCINOMA COLO-RECTAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CLÍNICA GERAL/MEDICINA GERAL E FAMILIAR

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR. HUMBERTO VITORINO

FEVEREIRO DE 2012

Ana Antónia Coelho e Castro Cunha

E-mail: anaaccunha@hotmail.com

Telemóvel: 917314816

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo III, Ciências da Saúde

Azinhada de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

Índice

1	Introdução	7
2	Carcinogénese	8
3	Epidemiologia	11
4	Factores de risco alimentares	12
4.1	Álcool	12
4.2	Carne.....	13
4.3	Gorduras Alimentares.....	15
4.3.1	Associação entre aumento da ingestão de ácidos gordos saturados, ómega-6 poli-insaturados ou ácidos gordos trans e o aumento do risco de carcinoma colo-rectal..	16
4.3.2	Diminuição do risco de carcinoma colo-rectal com o aumento da ingestão de ácidos gordos ómega-3 poli-insaturados e ácidos gordos omega-3 mono-insaturados.....	17
4.4	Chá, café e adoçantes calóricos.....	18
4.4.1	Chá	18
4.4.2	Café	19
4.4.3	Adoçantes calóricos.....	20
4.5	Fibras	20
4.6	Fruta e Vegetais.....	22
4.7	Micronutrientes	23
4.7.1	Cálcio.....	23
4.7.2	Vitamina D.....	23
4.7.3	Micronutrientes com propriedades anti-oxidantes	24
4.7.3.1	Selénio.....	24
4.7.3.2	Vitamina C e E	25
4.7.4	Micronutrientes envolvidos na metilação, síntese e reparação do DNA.....	26
4.7.4.1	Folato	26
4.7.4.2	Metionina	28
4.7.4.3	Vitamina B6	28
4.7.4.4	Vitamina B12	29
4.8	Ferro	30
5	Obesidade.....	31
6	Conclusão.....	34
7	Bibliografia	38

Resumo

Introdução: O carcinoma colo-rectal é um problema crescente. As tendências temporais e a discrepância das incidências entre os vários países, evidenciam a importância dos factores não genéticos, incluindo o regime alimentar, no que diz respeito à sua influência no risco de desenvolver carcinoma colo-rectal.

Objectivos: Avaliar o papel dos diferentes alimentos ou dos seus constituintes, no processo de carcinogénese colo-rectal e concluir os factores que influenciam, positivamente ou negativamente, o risco de desenvolver carcinoma colo-rectal.

Desenvolvimento: A abordagem deste tema centra-se na elevada incidência do carcinoma colo-rectal, e do papel da dieta neste processo. São descritos os vários factores de risco envolvidos na alteração da incidência de carcinoma colo-rectal. Através de uma pesquisa realizada na Pubmed foram obtidos cerca de 250 artigos, dos quais seleccionei 100 pela leitura do *abstract* e data de publicação. Utilizei para o desenvolvimento deste tema 69 artigos e entre os quais, 12 meta-análises, 20 estudos de coorte, 13 estudos casos-control e 14 artigos de revisão.

Conclusão: O álcool, as carnes vermelhas, as carnes processadas e o ferro são os factores de risco alimentares, associados de forma consistente, ao aumento do risco de carcinoma colo-rectal. A obesidade, também é um factor que contribui para o aumento do risco de carcinoma colo-rectal. O consumo de ácidos gordos ómega-3, de cálcio, de vitamina D, de selénio, de folato, de metionina e de vitamina B6, está associado de forma consistente, a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal. Apesar do consumo de fibras, frutas e legumes não ser associado, de forma consistente, a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal, considera-se importante e benéfico a sua inclusão na dieta.

Este conhecimento, permite uma actuação a nível preventivo, alertando a população para os alimentos mais prejudiciais e encorajando-o a adoptar um estilo de vida saudável.

Palavras-chave: Carcinoma colo-rectal, factores risco, alimentares, nutrição, dieta

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is a growing problem. The temporal trends and the discrepancy between the different countries demonstrate the importance of nongenetic factors, including diet, with regard to their influence on the risk of developing colorectal cancer.

Objectives: To evaluate the role of different foods or their constituents in the process of colorectal carcinogenesis and conclude the factors that influence, positively or conversely,

Development: The approach of this theme focuses on the incidence of colorectal cancer, and the role of diet in this process. Describe various risk factors involved in altering the incidence of colorectal cancer. Through a survey conducted in Pubmed were obtained about 250 articles, of which 110 have selected by reading the abstract and publication date. I had used to develop this theme, 69 articles and including 12 meta-analysis, 20 cohort studies, 13 case control studies and 14 review articles.

Conclusion: Alcohol, red meat, processed meats and iron are the dietary risk factors associated consistently with the increased risk of colorectal cancer. Obesity is also a contributing factor to the increased risk of colorectal cancer. The consumption of omega-3 fatty acids, calcium, vitamin D, selenium, folate, methionine and vitamin B6 is associated consistently with a decreased risk of colorectal cancer and its important and beneficial their inclusion in the diet. This knowledge allows a preventive action level, prompting the patient to harmful foods and encouraging it to adopt a healthy lifestyle.

Keywords: Colorectal cancer, dietary, risk factors, nutrition, diet

1 Introdução

Carcinoma colo-rectal, é um problema recente em Portugal, com uma taxa de mortalidade crescente desde 1980.⁵

A análise de estudos epidemiológicos, indica que os factores ambientais e de estilo de vida (entre os quais se situam os factores de risco dietéticos), influenciam cerca de 70-80% da incidência de carcinoma colo-rectal. Foi sugerido que, aproximadamente 66-77% dos casos de carcinoma colo-rectal são preveníveis, através de uma combinação entre a dieta e a actividade física.⁴ Vários factores podem estar envolvidos no carcinoma colo-rectal, com efeitos inibidores ou desencadeantes, nas diferentes etapas da carcinogénese.

Estudos temporais e migratórios, evidenciam o papel dos factores não genéticos, incluindo o regime alimentar. Por outro lado, os factores genéticos também são importantes e têm um papel decisivo, na interacção com outros factores etiológicos. Há uma interacção entre o gene, o ambiente e a dieta. Assim os factores alimentares, assumem grande importância, quando relacionados com o risco de carcinoma colo-rectal.⁹

Têm sido publicados numerosos estudos, que visam aprofundar esta relação e perceber os mecanismos que estão envolvidos. Contudo, há inconsistências entre os estudos e há mecanismos, que ainda não são conhecidos.

Existem estudos ecológicos, que comparam taxas de incidência e de mortalidade de componentes alimentares específicos, entre populações. Estes estudos, podem levar a associações incorrectas por se relacionarem entre populações específicas. Há ainda estudos ecológicos, realizados em grupos, com características religiosas e étnicas.

Os estudos, com migrantes também deram o seu contributo. Evidenciaram que os factores genéticos, não são responsáveis pelas grandes variações de cancro entre países. Estas

variações da incidência estavam relacionadas com factores ambientais, entre os quais os factores alimentares.⁹

Por fim, existem os estudos caso-control, frequentemente utilizados, que permitem uma avaliação do consumo individual. São numerosos os estudos caso-control, publicados sobre este tema e alguns destes estudos serão discutidos no decorrer deste trabalho.

2 Carcinogénese

A carcinogénese resulta da acumulação de mutações não letais, ao longo de muitos anos, ocorridas em certos tipos de genes responsáveis pela regulação do ciclo celular, permitindo às células, adquirir características fenóticas, que asseguram o seu crescimento e sobrevivências superiores. Numa fase inicial, uma célula normal sofre alterações genéticas, que a libertam parcialmente do controlo do seu potencial de replicação. As células filhas vão acumulando mais mutações, acentuando a perda de regulação do crescimento normal. Surge então uma população de células tumorais, que não responde aos sinais normais de inibição da divisão e crescimento celulares. Estas mutações podem ser adquiridas por acção de agentes ambientais ou podem ser herdadas através de células germinativas.⁶⁷

A célula neoplásica evidencia alterações das funções biológicas comparativamente com as células normais, de que são exemplos o aumento da proliferação celular, a menor diferenciação e/ou especialização nas suas funções, a instabilidade genética, a capacidade de migração e invasão dos tecidos adjacentes, a capacidade de angiogénese e a resistência à apoptose.⁶⁶

A carcinogénese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela acção de agentes carcinogénicos. Em ambos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagénicas e não-mutagénicas ou epigenéticas nas células.

A maioria dos cancros, não é simplesmente uma sequela, geneticamente determinada, mas sim uma manifestação do comportamento cultural e pessoal imposto a uma susceptibilidade hereditária individual. Os factores responsáveis pelo cancro enquadram-se em 4 grupos: carcinogénios ambientais, os genes herdados, as características fisiológicas hereditárias e a acumulação de mutações somáticas.

- Carcinogénios ambientais: Actuam de duas formas principais, induzem lesões dos genes que regulam a proliferação celular, nomeadamente mutações ou favorecem o crescimento de células tumorais. Os carcinogénios ambientais, de maior relevância nos países desenvolvidos são a alimentação e o tabaco (responsáveis por mais de 65% dos cancros mortais). Nos países em desenvolvimento, a poluição e as causas infecciosas assumem um importante papel; Os carcinogénios ambientais podem ser químicos (por exemplo aminas aromáticas, produtos de combustão dos combustíveis fósseis, pesticidas e herbicidas), físicos (radiação ultra-violeta e radiação ionizante, asbesto) ou biológicos (vírus B e C e o papiloma vírus);
- Genes herdados: Responsável por menos de 5% dos cancros mortais.
- Características fisiológicas hereditárias: Por exemplo, pessoas com pele clara, têm risco aumentado de desenvolver cancro da pele.
- Acumulação de mutações somáticas: Consiste na acumulação de mutações não corrigidas durante a vida e a produção de carcinogénios pelo organismo (como radicais livres de oxigénio) são responsáveis por cerca de 25% dos cancros.⁶⁷

A progressão do cancro caracteriza-se pela inactivação de determinados genes e sobre expressão de outros, dando origem a células independentes da regulação local e central do organismo, que proliferam sem inibição. Os genes mais frequentemente envolvidos na progressão da neoplasia maligna são: proto-oncogenes, genes supressores tumorais, genes reguladores da apoptose e os genes reparadores do DNA.

- Proto-oncogenes: são genes que codificam produtos reguladores do crescimento celular normal e da diferenciação e cujo ganho de função promove a proliferação celular. As mutações ocorridas num proto-oncogene alteram a sua estrutura e activam-no produzindo um oncogene.
- Genes supressores tumorais: Codificam proteínas que normalmente suprimem a proliferação celular e que por perda de função promovem a proliferação celular.
- Genes reguladores da apoptose: As mutações dos genes reguladores da apoptose também podem contribuir para a transformação maligna das células.
- Genes reparadores do DNA: Para além das possíveis lesões do DNA provocadas por agentes ambientais, a própria replicação normal do DNA pode ocasionar erros. Estas lesões ou erros, podem provocar uma transformação maligna, se não forem rapidamente corrigidas.⁶⁷

Os genes mais frequentemente envolvidos no carcinoma colo-rectal esporádico são:

- APC – gene supressor tumoral;
- BRAF, KRAS – oncogene;
- SMAD2, SMAD4, TGFBR2 – gene supressor tumoral;

- TP53 – gene supressor tumoral;
- MLH1 – gene mutado

A evolução do carcinoma colo-rectal é reflectida histologicamente, por uma sequência de lesões pré-malignas, como aumento progressivo de atipia, evoluindo posteriormente, para uma lesão maligna.⁶⁸

3 Epidemiologia

O carcinoma colo-rectal constitui o terceiro tipo de carcinoma mais comum¹ e equivale a uma proporção significativa de morbilidade e mortalidade, principalmente nos países desenvolvidos². Anualmente, aproximadamente 1 milhão de novos casos são diagnosticados, e mais de meio milhão morrem, em consequência deste carcinoma o que corresponde a aproximadamente 8% de todas as mortes por cancro.³

A sua distribuição geográfica, varia muito entre países, a incidência mais elevada é em certas áreas dos EUA, Canada, Japão e Nova Zelândia.⁴

Em Portugal, os últimos registos demonstraram que 14,6% das mortes por cancro são devidas a carcinoma colo-rectal. É o segundo tipo de carcinoma mais frequente, entre 2000 e 2005. Entre estas datas, o número de casos de carcinoma colo-rectal aumentou 3%. Apesar, destes valores serem semelhantes em ambos os sexos, a mortalidade é maior (aproximadamente 30%) no sexo masculino. A região mais afectada é o Alentejo, onde a mortalidade em 2004 foi 43,6 por 100,000 habitantes.

A Figura 1 permite analisar a taxa específica de mortalidade para cada idade por cada 100,000 habitantes entre 2000 e 2004.⁵

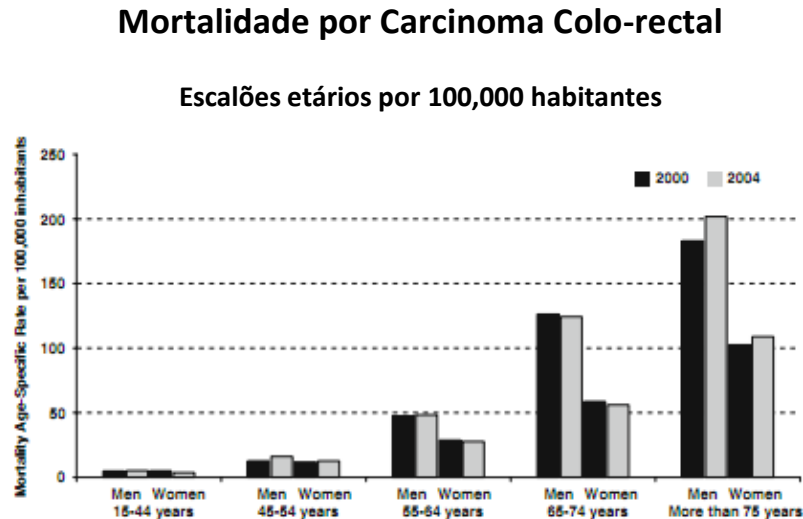


Figura 1: Retirado de Pinto, C., A. Paquete, et al. (2010). "Colorectal cancer in Portugal."

Estudos epidemiológicos, estimaram que mais de 70-80% dos carcinomas colo-rectais são atribuídos a factores dietéticos, ambientais e estilos de vida. Por outro lado, a susceptibilidade genética, também tem um papel crucial. Pensa-se, que a causa desta patologia resulta de uma interacção entre os factores genéticos, com o resto dos factores anteriormente mencionados.⁹

4 Factores de risco alimentares

A dieta é um dos factores de risco mais importante e mais estudado no âmbito do carcinoma colo-rectal. Desde 1980 várias investigações têm vindo a ser realizadas para provar os efeitos potenciais dos alimentos no desenvolvimento de carcinoma.⁹

4.1 Álcool

O álcool, é referido como factor de risco do carcinoma colo-rectal, na maior parte das literaturas, numa relação causa-efeito, mesmo que modesta.⁹

Contudo, um estudo de coorte, realizado por Park e seus colaboradores, juntou 579 casos de carcinoma colo-rectal e 1996 casos-control, não encontrou diferenças estatisticamente relevantes, entre o grupo controlo e os casos de consumo de álcool. Não foi demonstrado um aumento significativo do risco de carcinoma colo-rectal em indivíduos com consumo diário de álcool superior a 30g por dia, (30g de álcool equivalem a 3-4 unidades). Contudo, este estudo admite, poder haver um modesto aumento do risco com um consumo superior a 30g, reconhecendo algumas limitações, como por exemplo um número de participantes insuficiente, nas categorias de indivíduos com maior consumo.⁷

Existem várias propostas para explicar a influência do álcool, no carcinoma colo-rectal. Uma primeira hipótese, propõe que o álcool funcione como um solvente local, que facilita a absorção de outros carcinogénios, como por exemplo um efeito sinérgico com o tabaco. Outras hipóteses propõem uma acção indirecta, especialmente alterações no metabolismo dos folatos⁷, resultando numa interrupção na metilação do DNA e uma alteração da absorção e degradação da vitamina B6 e folato. Contudo, de três artigos publicados, apenas um, encontrou uma interacção entre a ingestão de álcool e o metabolismo da vitamina B6.⁵²

Para além destas propostas, ainda se considera que o álcool possa actuar como carcinogénio, aumentando a proliferação das células da mucosa, provocando alterações na composição da biliar e aumentando o nível de nitrosaminas.⁹

4.2 Carne

Existem vários tipos de carne, que podem ser subdivididas em: carnes vermelhas, como a carne de porco, vitela e cordeiro; carnes brancas (aves domésticas) como o frango, pato, peru e outras. Considera-se “carne processada”, as carnes não utilizam o método de congelação, para sua preservação (salgação, fumado, marinado, por aquecimento...). São

exemplos de “carnes processadas”, o presunto, salame, paté de fígado, salsichas de sangue e outros.

Todos os estudos consideram as carnes vermelhas e as carnes processadas, factores de risco do carcinoma colo-rectal. ⁴⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹

Teresa Norat e os seus colaboradores realizaram um estudo com 478040 participantes, que foram seguidos durante 4,8 anos desde 1992, concluiu, que um aumento do consumo de carnes vermelhas (mais de 160g/dia), ou de “carnes processadas” (mais de 160 g/dia), está associado a um risco mais elevado de carcinoma colo-rectal. Neste estudo, verificou-se ainda, que no caso das carnes vermelhas os resultados foram similares no cólon e recto e no cólon direito ou esquerdo, contudo para as “carnes processadas”, houve maior incidência no cólon esquerdo e nos tumores do recto.¹⁰

Os mecanismos envolvidos, na associação entre o risco de carcinoma colo-rectal e o consumo aumentado de carnes vermelhas e processadas são incertos. Contudo, várias hipóteses foram propostas: os métodos de cozinhar, a altas temperaturas podem influenciar a produção de componentes carcinogénicos, (aminas heterocíclicas, hidrocarbonatos poliaromáticos) na superfície da carne cozinhada, durante longos períodos de contacto indirecto com a chama. Várias enzimas, estão envolvidas no metabolismo destes componentes e os indivíduos, cujo fenótipo provoca uma maior predisposição, para transformar a carne em moléculas activas, pode ter um risco aumentado para o desenvolvimento de pólipos e de carcinoma. Além disso, as carnes processadas, podem aumentar a presença de factores carcinogénicos, como por exemplo, os precursores das nitrosaminas. Finalmente, há registos, que afirmam que um consumo excessivo de ferro, especialmente na forma heme, encontrada nas carnes vermelhas, pode estar associado a um aumento do carcinoma colo-rectal. O grupo

heme tem vindo a ser apresentado como produtor de efeitos citotóxicos e aumenta a concentração de compostos nitrosos na matéria fecal.⁹

4.3 Gorduras Alimentares

As gorduras alimentares, consistem em vários grupos de ácidos gordos, que são quimicamente classificados de acordo com:

- O comprimento da cadeia de carbono (longo, médio ou pequeno),
- O número (ácidos gordos saturados, mono-insaturados ou poli-insaturados),
- A posição (ómega-3 ou ómega-6),
- A sequência (conjugados),
- A configuração (cis ou trans) das ligações duplas.¹²

Os ácidos gordos, tais como, ómega-3 poli-insaturados (ácido eicosapentanóico, ácido docosahexaenóico e ácido alfa-linoleico), omega-3 mono-insaturado, podem ter efeitos preventivos no desenvolvimento de carcinoma. Outros ácidos gordos, tais como, ácidos gordos saturados, ómega-6 poli-insaturados (a sua fonte primária é o ácido linoleico) ou ácidos gordos trans, podem provocar um aumento do risco do carcinoma colo-rectal.¹¹⁻¹²

Os ácidos gordos saturados, podem ser encontrados em alimentos como o queijo e carnes vermelhas. Os ácidos gordos ómega-6 poli-insaturados, encontram-se, por exemplo nas nozes e maionese. Os peixes gordurosos de água fria, óleos de peixe e aves domésticas contêm ómega-3 poli-insaturados. Os ácidos gordos trans, são produzidos a partir de óleos vegetais parcialmente hidrogenados e consumidos em larga escala, em produtos de padaria e pastelaria (como por exemplo os alimentos doces), margarina, em alimentos fritos e em snacks embalados.¹²

Perante o descrito anteriormente, a relação entre a ingestão de gorduras alimentares e o risco de carcinoma colo-rectal engloba dois pontos principais:

- Uma possível associação, entre aumento da ingestão de ácidos gordos saturados, ómega-6 poli-insaturados, ácidos gordos trans e o aumento do risco de carcinoma colo-rectal;
- Aumentando a ingestão de ácidos gordos ómega-3 poli-insaturados e ácidos gordos ómega-3 mono-insaturados, existe a possibilidade da diminuição do risco do carcinoma colo-rectal;

Vários estudos visam analisar as afirmações mencionadas anteriormente. Contudo, não há unanimidade quanto a existência de relação causa-efeito.

4.3.1 Associação entre aumento da ingestão de ácidos gordos saturados, ómega-6 poli-insaturados ou ácidos gordos trans e o aumento do risco de carcinoma colo-rectal

A maior parte dos estudos de coorte não encontraram qualquer associação¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴, contudo, um estudo publicado em Agosto de 2010, realizado por Ikuko Kato e os seus colaboradores, concluiu que um elevado consumo de gorduras alimentares, associado a um baixo consumo de modificadores do lúmen (cálcio e fibras), têm risco aumentado de desenvolver carcinoma colo-rectal. Este estudo, juntou 1163 casos e 1501 controlos. A média da energia total consumida foi 2040 kcal e 37,4% desta energia, era fornecida pela ingestão de gorduras alimentares. A média total de ingestão de gorduras foi 96g por dia, que podem ser divididas em: ácidos gordos mono-insaturados (36,3g), ácidos gordos saturados (28,7g), ácidos gordos ómega-6 poli-insaturados (20,2 g), ácidos gordos trans (7.7g) e ómega-3 poli-insaturados (2,0g). Pela análise dos resultados obtidos, observa-se um aumento do odds rácio

indicativo da existência de uma relação, entre o consumo de ácidos gordos trans e risco de desenvolver carcinoma colo-rectal, se a ingestão de cálcio é abaixo da média (inferior a 900mg/dia). Não se verifica esta relação, com os outros tipos de ácidos gordos. Relativamente à ingestão de fibras, o maior consumo, tem acção benéfica sobre ácidos gordos poli-insaturados. Esta associação pode ser explicada pelo facto das fibras diminuírem a absorção de lipídios.¹²

Para além do estudo referido anteriormente, outras literaturas sugerem que se houver alguma associação estará relacionada com a ingestão de ácidos gordos trans. Os ácidos gordos trans, são ácidos gordos insaturados e a sua ingestão, pode elevar o risco de cancro através do rompimento da membrana celular fosfolipídica.¹⁴ Contudo, esta associação ainda não está confirmada.⁹⁻¹²⁻¹⁴⁻¹⁵

4.3.2 Diminuição do risco de carcinoma colo-rectal com o aumento da ingestão de ácidos gordos ómega-3 poli-insaturados e ácidos gordos ómega-3 mono-insaturados

Pela revisão da literatura, há fortes evidências da existência de relação positiva, entre o aumento da ingestão de ácidos gordos ómega-3 e a diminuição do risco de carcinoma colo-rectal.¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁴ A ingestão de mais de 20g de peixe, por dia está inversamente relacionado com o risco de carcinoma colo rectal.¹⁰

Há fortes evidências de que os ácidos gordos ómega-3, exercem efeitos anticarcinogénicos através de variados mecanismos.¹² Estes efeitos, podem surgir através da modulação do ácido araquidónico derivado da síntese de prostaglandinas, alterações imuno-inflamatórias, do oncogene Ras ou na actividade de PCR, que acaba por levar a uma diminuição da proliferação das células epiteliais e da angiogénese e a um aumento da

apoptose e diferenciação celular.¹² Outras literaturas, sugerem que os ácidos gordos ómega-3, podem ter um mecanismo semelhante aos anti-inflamatórios não esteróides, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias através da ciclooxigenase.¹⁴

4.4 Chá, café e adoçantes calóricos

O estudo realizado por Xuehong Zang e os seus colaboradores, publicado em Março de 2010, baseado numa análise conjunta dos dados primários de 13 estudos de coorte, com 731441 participantes seguidos durante 6-20 anos, teve como objectivo estudar a associação destes 3 componentes e o risco de carcinoma colo-rectal.¹⁶

4.4.1 Chá

O chá é a segunda bebida mais consumida no mundo, seguido da água. Aproximadamente, 78% do chá consumido é preto e 20% é verde.¹⁶

O consumo de chá era associado a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal. Pensava-se, que os anti-oxidantes presentes no chá, poderiam proteger as células epiteliais cólicas, contra a lesão oxidativa do DNA por radical livres. Está também descrito, que o chá diminui, a formação de compostos de nitrosamina e de aminas heterocíclicas aromáticas.¹⁷ Contudo, o chá possui compostos com propriedades mutagénicas e genotóxicas tais como os taninos e a cafeína, que podem aumentar o risco de carcinoma colo-rectal.¹⁸

Vários estudos têm sido desenvolvidos para compreender a associação, entre o chá e o risco de carcinoma colo-rectal. Os estudos em animais, são unânimes afirmando que o chá tem efeito protector. Contudo, estudos observacionais em humanos, são inconsistentes.¹⁶

No que diz respeito ao chá preto, a maior parte dos estudos não encontra associação, mas alguns estudos caso-control, reportam um aumento, de pelo menos 40%, nos indivíduos que têm baixo consumo de chá). Para o chá verde, a maior parte dos estudos não encontram

qualquer associação. Porém, em estudos com populações Japonesas e Chinesas onde o chá verde é consumido em grande escala, o risco de carcinoma colo-rectal é significativamente superior.¹⁶

O estudo já referido, realizado por Xuehong Zang e os seus colaboradores concluiu, que existe uma associação modesta entre o aumento do consumo de chá (mais de 900g por dia – corresponde a 8 copos aproximadamente) e o aumento do risco de carcinoma colo-rectal. Um outro artigo realizado em Singapura, observou uma forte associação entre a ingestão de chá verde e o risco de carcinoma avançado do cólon, comparado com carcinoma do cólon localizado, sugerindo que o chá deve ter um efeito promotor na progressão do tumor e metástases. Esta associação não foi observada no chá preto.¹⁶ Mais estudos, necessitam de ser realizados para se chegar a uma conclusão fiável.

4.4.2 Café

Algumas literaturas, referem a possibilidade do café diminuir o risco de carcinoma colo-rectal¹⁹, enquanto outras, indicam a possibilidade deste aumentar o risco de carcinoma colo-rectal¹⁶.

Os compostos fenólicos (tais como ácido clorogénico), com propriedades anti-oxidantes, presentes no café, protegem contra a formação do tumor, em estudos animais¹⁹. Para além disso, o consumo de café, reduz a síntese e a secreção de ácidos biliares (potenciais promotores da carcinogénese no cólon)¹⁶ e aumentam a motilidade cólica, diminuindo assim o tempo de exposição das células epiteliais a possíveis carcinogénios¹⁹. Contudo, o café contém compostos químicos, como a cafeína que, têm propriedades genotóxicas e mutagénicas em altas concentrações¹⁹. Por fim, a cafeína tem vindo a ser descrita como responsável da diminuição da sensibilidade à insulina, podendo aumentar o risco de carcinoma colo-rectal.¹⁶

No estudo já referenciado, realizado por Xuehong Zhang, concluiu que a ingestão de café não está associada com o risco de desenvolver carcinoma colo-rectal. Comparou indivíduos com uma ingestão de café superior a 1,4L (corresponde a aproximadamente 8 copos) com indivíduos que não consumiam café.¹⁶

Como referido anteriormente, o café tem compostos com propriedades protectoras, mas também contém compostos com propriedades que aumentam o risco de carcinoma colo-rectal. Estes efeitos antagónicos, podem explicar a inexistência de associação entre o café e o risco de carcinoma, nos estudos realizados.¹⁶

4.4.3 Adoçantes calóricos

A glicose, a frutose, a sacarose e o mel são referenciados, como adoçantes calóricos. A sua ingestão, tem vindo a aumentar devido a um ao elevado consumo de bebidas carbonatadas adoçadas.¹⁶ Estas bebidas, são associadas positivamente ao aumento de peso, resistência à insulina e diabetes tipo 2²⁰, contudo a associação com risco de carcinoma colo-rectal, não está provada¹⁶.

Ainda no trabalho de Xuehong Zhang e os seus colaboradores, separou as bebidas carbonatadas adoçadas em Coca-Cola e bebidas que não são Coca-Cola. Um consumo, não superior a 375 g/dia (corresponde a aproximadamente 12 copos), não está associado a um aumento do risco de carcinoma colo-rectal. Contudo, não se pode excluir uma associação, com consumos superiores a 550 g/d.¹⁶

4.5 Fibras

As fibras são encontradas em maior quantidade na fruta, nos vegetais e nos cereais.⁹

A hipótese das fibras reduzirem o risco de carcinoma colo-rectal, tem vindo a ser relatada desde 1970.⁹ Várias hipóteses têm vindo a ser colocadas, para explicar esta associação. As fibras encurtam o tempo de trânsito intestinal e aumentam o volume das fezes, diluindo o efeito dos carcinogéneos.^{23,24} Ligam-se aos sais biliares, que podem actuar como promotores do tumor.²⁵ A fermentação das fibras dietéticas diminuem o pH fecal e luminal, que está associado a uma diminuição do risco de carcinoma.²² A ingestão de fibras, também leva à produção de uma cadeia curta de ácidos gordos (especialmente o butirato), que inibe a linha de crescimento das células cancerígenas, induzindo a apoptose e promovendo a diferenciação.⁹

Numerosos artigos foram publicados para comprovar esta associação: estudos animais demonstram tanto a existência de um efeito protector como um efeito deletério. Há ainda outros estudos que não demonstram qualquer associação.²² As Investigações epidemiológicas, apresentam frequentemente estudos caso-control, onde se verifica uma associação inversa entre a ingestão de fibras e a diminuição do risco de carcinoma colo-rectal.²¹⁻²² Outros estudos, porém, não encontram qualquer associação^{26,30}.

Um artigo, realizado por Christina Dham e seus colaboradores, publicado em Maio de 2010, foi realizado com o objectivo de provar esta associação. Foi realizado um estudo caso-control, que associou 7 estudos de coorte do Reino Unido incluindo 579 casos de pacientes que desenvolveram carcinoma colo-rectal e 1996 controlos. Concluiu, que a ingestão de fibras está inversamente associado ao risco de carcinoma colo-rectal.²¹

Apesar dos resultados desta associação não serem consistentes, há fortes razões para pensar, que o elevado consumo de fibras pode reduzir o risco de carcinoma colo-rectal.

Para além disso, é importante considerar os efeitos positivos das fibras, no sistema gastrointestinal (na diverticulose e nas hemorróidas) e no sistema cardiovascular. Assim sendo, é recomendado uma ingestão total de fibras de 30-35 g/dia.⁹

4.6 Fruta e Vegetais

A análise dos potenciais efeitos biológicos, dos vários componentes da fruta e dos legumes, sugere mecanismos plausíveis para efeitos de protecção, como por exemplo, a diminuição do dano oxidativo do DNA, ou o aumento da actividade das enzimas, capazes de actuar sobre os carcinogéneos.⁵⁷

Contudo, apesar de o consumo de fruta e vegetais ser considerado benéfico para vários carcinomas, incluindo o carcinoma do estômago, do cólon e recto, do pulmão, do pâncreas e da bexiga, as evidências epidemiológicas são inconsistentes.²⁷

Segundo outros autores, pode haver uma associação entre a ingestão de frutas e vegetais e a diminuição do risco de carcinoma colo-rectal^{29,30}, enquanto outros não encontraram qualquer relação.^{27,28} A causa da discrepância destes estudos não é clara. Pode dever-se aos enviesamentos dos diferentes estudos, ou devido aos diferentes químicos biologicamente activos, presentes nas frutas e vegetais como por exemplo: carotenos, ácido fólico, vitamina C, flavonóides, fitoestrogénios, isotiocianatos e fibras.⁹

Contudo, apesar dos resultados inconclusivos, continua-se a acreditar que o elevado consumo de vegetais e frutas tem influência no risco de carcinoma colo-rectal. Juntando o facto de que a sua ingestão tem outros benefícios, deve-se encorajar o consumo destes alimentos³¹.

4.7 Micronutrientes

4.7.1 Cálcio

O cálcio, é referenciado na literatura como um micronutriente, inversamente relacionado com o risco de carcinoma colo-rectal.^{9,32,33,34}

O cálcio ionizado ou fosfato de cálcio, podem reduzir o risco de carcinoma ligando-se aos ácidos biliares secundários e aos ácidos gordos livres, diminuindo a dose tóxica efectiva, sobre as células epiteliais do cólon.^{35,36} O cálcio também reduz o conteúdo de diacilglicerol formado pelas bactérias, que pode activar as vias de transdução celular e aumentar a proliferação do epitélio do cólon.³⁷

Um número substancial de estudos observacionais, indicam que existe uma associação inversa entre o consumo de cálcio e o risco de carcinoma colo-rectal.³² Estudos caso-control e estudos epidemiológicos, revelam uma associação inversa de aproximadamente 25%.⁹

4.7.2 Vitamina D

Os alimentos ricos em vitamina D são os peixes gordos e o óleo de peixe.³³

Em 1980, Garland e os seus colaboradores colocaram a possibilidade de a vitamina D, ter um efeito protector, contra o carcinoma colo-rectal. Esta hipótese foi baseada na distribuição geográfica, das mortes por carcinoma colo-rectal nos Estados Unidos da America.³³

Diversos trabalhos, têm surgido para provar a existência desta associação. Estudos experimentais sugerem que a vitamina D, pode inibir a proliferação celular, induzir a diferenciação e promover a apoptose.^{9,33} A vitamina D, também tem efeitos positivos na absorção de cálcio e no seu transporte.³³

Um estudo epidemiológico alargado, mostrou uma redução de 29% do risco de carcinoma colo-rectal nos homens com consumos elevados de alimentos ricos em vitamina D ou em suplementos.⁴⁰

4.7.3 Micronutrientes com propriedades anti-oxidantes

4.7.3.1 Selénio

O selénio é um oligoelemento, presente no solo e nas culturas, e está presente em alimentos como cereais, grãos, vegetais (como a cebola, alho e espargos), peixe e aves domésticas.⁴⁰ Contudo, a quantidades de selénio nestes alimentos varia de acordo com a área geográfica, dependendo da concentração de selénio no solo.⁴²

O selénio está associado a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal em várias literaturas.^{9, 32, 40, 41, 42, 43,47}

Fortes evidências desta associação, foram obtidas pelo “The nutritional Prevention of Cancer Trial in the USA”, onde os pacientes randomizados tomavam 200µg/dia de selenio ou um placebo. O objectivo inicial deste estudo, era associar a ingestão de selénio com o carcinoma da pele. Contudo, através da análise estatística verificou-se uma diminuição significativa do risco de carcinoma colo-rectal, do pulmão e da prostata.³²

Vários modelos biológicos, têm sido explorados para explicar o mecanismo pelo qual o selénio diminui o risco de carcinoma colo-rectal. O selénio diminui, a proliferação celular e aumenta a apoptose celular.⁴⁴ Estudos pré-clínicos, em ratos, mostram um efeito quimiopreventivo do selénio nos modelos de carcinogénese do cólon, incluindo a redução da incidência de criptas no cólon e a prevenção da formação do tumor.^{45,46} O selénio, actua também suprimindo a metilação aberrante do DNA, inibindo a actividade da DNA metiltransferase.³²

A dose diária, recomendada de selénio varia dependendo da instituição. A “Food and Agriculture Organization” (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendam uma dose diária de 26 µg/dia para as mulheres e 34 µg/dia para os homens.⁴⁰

4.7.3.2 Vitamina C e E

As Vitaminas C e E, têm vindo a ser referenciados como protectores, contra o carcinoma colo-rectal, estando inversamente relacionados com o risco de carcinoma colo-rectal.^{54,55,56} Esta associação é devida ao papel das vitaminas na carcinogénese: a vitamina C, tem propriedades anti-oxidantes e aumenta o sistema imunitário e a vitamina E, inibe a peroxidação lipídica na membrana celular, tem efeito preventivo na destruição oxidativa do DNA, devido aos radicais livres e inibe a produção de carcinogéneos.⁵⁴

Um número limitado de estudos observacionais dedicaram-se a esta associação, contudo os resultados são inconsistentes. Enquanto parte destes encontraram uma associação benéfica^{54,55}, outros não encontraram qualquer associação.⁵⁶

Num trabalho publicado por Yikyung Park e seus colaboradores, desenvolvido em Março de 2010, tinha como propósito avaliar esta associação. Usou valores de três estudos de coorte e estudou em 676141 homens e 5454 mulheres que foram seguidos durante 7 a 20 anos. Concluiu não existir qualquer associação entre o risco de carcinoma colo-rectal e o consumo de vitamina C superior a 600mg/dia, bem como para o consumo de vitamina E superior a 200mg/dia.⁵⁴

Ficando provado que vitaminas C e E, fornecerem protecção contra o carcinoma colo-rectal, isto tem uma importância considerável a nível de saúde pública. No entanto, esta questão continua em aberto, pelo facto, de os estudos realizados até ao momento não serem consistentes para definir uma conclusão.

4.7.4 Micronutrientes envolvidos na metilação, síntese e reparação do DNA

As vitaminas B, folatos e o metilato, estão envolvidos na síntese de purinas e pirimidinas para a subsequente síntese de DNA e na síntese de metionina para a metilação do DNA.

Alterações na síntese e metilação de DNA, podem contribuir para a carcinogénese colo-rectal, estando assim associados com o carcinoma colo-rectal.

4.7.4.1 Folato

Folato é o termo genérico usado para um grupo de Vitamina B (Vitamina B9). O Ácido fólico (ácido pteroilglutámico) é a forma sintética usada em suplementos alimentares.⁴⁸

A função dos folatos consiste na transferência e processamento de uma unidade de carbono e tem um papel importante na síntese de nucleotídeos, na metilação e na regulação da expressão genética.⁴⁸

Como se observa na figura 2, 5-metiltetrahydrofolato é essencial para a metilação do DNA, e o folato é adquirido sob a forma de tetrahydrofolato. A função do 5,10-metilenotetrahydrofolato é converter o desoxiuridilato (dUMP) em timidato (dTMP). Esta reacção é necessária para a síntese e reparação do DNA. Quando os níveis de 5,10-metilenotetrahydrofolato estão diminuídos, há uma diminuição da conversão do uracil em timidato, pela timidato sintetase. Assim, a deficiência em folato está relacionada com uma incorporação massiva de uracil no DNA, aumentando a frequência das quebras cromossómicas. Estas alterações do genoma são normalizadas quando se adiciona um suplemento de ácido fólico.⁵⁰

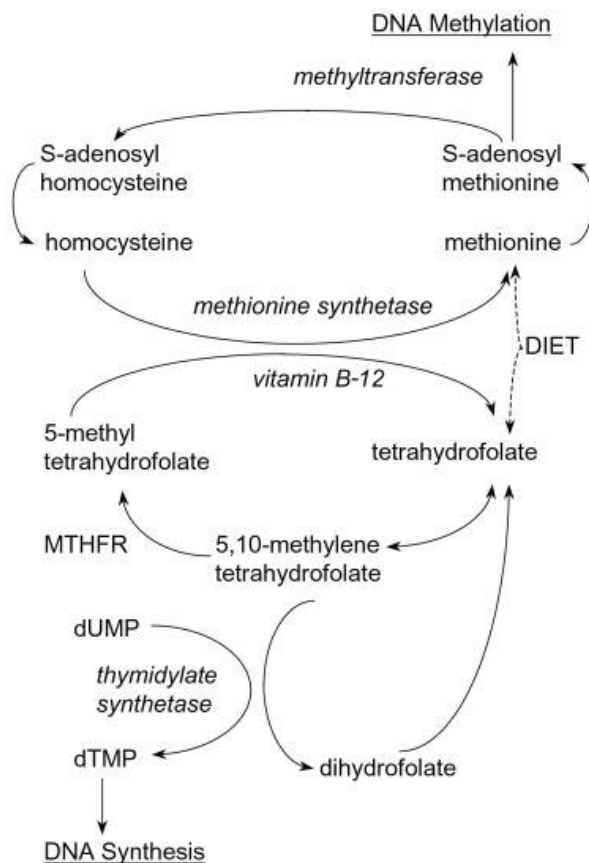


Figura 2 – Retirado de Giovannuci E (2003) *Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review*

Grande parte dos estudos, evidenciam a existência de uma associação inversa entre o consumo de folatos e o risco de carcinoma colo-rectal.^{40,48,50} Uma revisão de 11 estudos caso-control e estudos de coorte concluiu que, nos países desenvolvidos, há um risco mais baixo de carcinoma colo-rectal (aproximadamente de 40%), nos indivíduos com alto consumo de folatos em comparação com aqueles que têm baixo consumo.⁵⁰

O papel dos folatos, na síntese de nucleotídeos e na metilação do DNA é considerado central, no processo de carcinogénese e produz mecanismos que podem ser benéficos. Contudo, alguns resultados em estudos animais, demonstraram que níveis muito altos de folatos, podem levar a anomalias na metilação do DNA. Estas anomalias podem contribuir para o desenvolvimento de pólipos adenomatosos, principalmente se a exposição foi depois de o pólipo se tornar estável.⁴⁹

Sendo assim, é correcto afirmar que o consumo de alimentos ricos em folato é compatível com uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal. Contudo, populações que estão expostas a altos níveis de folatos devem ser prudentes no seu consumo.

4.7.4.2 Metionina

A metionina na dieta também tem influência no risco de carcinoma colo-rectal. Quando a concentração de metionina é muito baixa, a S-adenosilhomocisteína aumenta, estimulando a metiltetrahidrofolato redutase (MTHFR). A MTHFR converte 5,10-Metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato. O 5-metiltetrahidrofolato providencia um grupo metil à homocisteína para formar metionina. Se a produção compensatória de metionina é dificultada pela insuficiência de 5-metiltetrahidrofolato, a reacção de metilação de DNA, pode ser afectada.⁵⁰

Os estudos prospectivos descrevem uma associação inversa, do consumo de metionina e o risco de carcinoma colo-rectal.⁵⁰

4.7.4.3 Vitamina B6

A vitamina B6 é uma vitamina hidrossolúvel presente no corpo humano sob a forma de piridoxina, piridoxal e piridoxamina. As maiores fontes alimentares de Vitamina B6 são: cereais, carne, peixe, aves domésticas, vegetais ricos em amido e alguma fruta, como por exemplo as bananas e o abacate.⁵³

Está envolvida na síntese de DNA, actuando como co-enzima na conversão do tetrahidrofolato em 5,10-metilenotetrahidrofolato e na transformação da homocisteína em cisteína. Assim, um défice de vitamina B6 pode aumentar o risco de carcinoma, através de alterações na metilação do DNA, de um desequilíbrio dos precursores de DNA, e através da interrupção da reparação do DNA. Baixos níveis de vitamina B6, também podem estar

associados, a uma elevação da proteína C reactiva e a um aumento da proliferação celular, do stress oxidativo, da síntese de óxido nítrico e da angiogenese.⁵¹

Vários estudos foram realizados, para provar a existência desta associação, e a maior parte revela a existência de uma associação inversa, entre o consumo de vitamina B6 e o risco de carcinoma colo-rectal.^{40,52,53}

Em Março de 2010, foi desenvolvida uma meta-análise que reuniu 9 estudos do consumo de vitamina B6 e 4 estudos que reuniu os valores Fosfato-piridoxal no sangue. Os achados desta meta-análise, baseada em estudos prospectivos, indicam que o aumento dos valores de fosfato-piridoxal no sangue está associado a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal. Para além disso, também havia uma relação inversa entre o consumo de vitamina B6 e o risco de carcinoma colo-rectal (diminuição do risco de aproximadamente 20% quando comparado com indivíduos com baixo consumo de vitamina B6).⁵³

Foi proposto que os efeitos da vitamina B6 poderiam ser modificados pela ingestão de outros nutrientes, como por exemplo o álcool e o folato. Porém, esta associação ainda não foi provada por falta de evidências.⁵²

4.7.4.4 Vitamina B12

A vitamina B12 é encontrada principalmente em produtos animais, e actua como co-enzima para a metionina sintetase, que medeia a metilação da homocisteína em metionina.⁶³

Há registos que indicam uma associação inversa, entre o consumo de vitamina B12 e o risco de carcinoma colo-rectal.^{40,62} Contudo, através da revisão de várias literaturas, verifica-se que esta relação nem sempre se verifica. Tanto é sugerida a existência de uma associação,^{40,62} como a sua inexistência.⁶³

Um estudo caso-control publicado em Março de 2008, teve como objectivo estudar esta relação, relacionando os valores plasmáticos de vitamina B12 com o risco de carcinoma colo-rectal. Concluiu, que existe uma associação inversa entre o consumo de vitamina B12 e o risco de carcinoma rectal. Relativamente ao carcinoma do cólon, esta associação não foi tão clara.⁶² Um estudo mais recente, publicado em 2011, não encontrou qualquer associação.⁶³

Perante o constatado anteriormente, verifica-se que esta associação não é linear, não havendo evidências concretas entre o consumo de vitamina B12 e o risco e carcinoma colo-rectal.

4.8 Ferro

A dieta, entre vários países, sofre variações significativas na quantidade de ferro ingerida, sugerindo que o consumo de ferro possa ser um dos factores responsáveis pela variação da incidência de carcinoma colo-rectal entre as populações. O ferro pode ser ingerido através de duas formas: *ferro com heme* através do consumo de carnes vermelhas e *ferro sem heme* através do consumo de produtos lácteos.⁶⁴

O ferro, embora indispensável para a vida, pode causar lesão tecidual através da formação de radicais livres de oxigénio (ROS). A geração excessiva de stress oxidativo, pode levar a eventos carcinogénicos. Para além disso, o ferro é uma fonte de sustento para a proliferação e crescimento celular. O crescimento de células cancerígenas, aumenta através da administração de ferro, e foi demonstrado que a privação do ferro da dieta ou a administração de quelantes de ferro retarda o crescimento tumoral. Pensa-se que as modificações genéticas e a contínua activação das vias de sinalização de proliferação celular através do ROS promove a carcinogénese. A inflamação crónica, também induz o stress oxidativo, que promove o início da displasia e é acompanhado por uma desregulação do metabolismo do ferro. Todo o mecanismo que envolve o ferro, o stress oxidativo, a inflamação e o carcinoma colo-rectal

não estão completamente compreendidos, apenas surgem hipóteses que visam elucidar esta associação.⁶⁴

A associação entre o consumo de ferro e o risco de carcinoma colo-rectal é examinada, em muitos estudos populacionais e a maior parte destes encontra uma associação positiva.^{64,65} Assim, pensa-se que o consumo de ferro excessivo, pode aumentar o risco de carcinoma colo-rectal.

5 Obesidade

A obesidade é uma doença crónica multifactorial e é resultado do balanço energético positivo, ou seja, uma ingestão alimentar superior ao gasto energético. Apesar de não ser um factor de risco alimentar, está, em parte, indirectamente relacionada com um aumento da ingestão alimentar, incluindo os alimentos descritos como factores de risco do carcinoma colo-rectal.

A obesidade é considerada um problema de saúde pública. Em 2005, afectou mais de 300 milhões de pessoas no mundo. Na Europa, atinge cerca de 50% dos homens e 35% das mulheres e se não forem tomadas medidas preventivas, é estimado que estes valores possam aumentar para o dobro.⁵⁸

É reconhecida pela população geral, como um importante factor de risco para diversos problemas de saúde, como por exemplo, diabetes, dislipidémia e doença cardiovascular. Para além disso, estes indivíduos têm risco acrescentado de desenvolver vários tipos de cancro, incluindo o carcinoma colo-rectal.⁵⁸

Vários mecanismos, foram descritos para explicar a relação da obesidade com o aumento da incidência de carcinoma colo-rectal. Entre várias hipóteses, foi descrito que a

obesidade causa resistência à insulina, levando a existência de hiperinsulinémia. A hiperinsulinémia, diminui a concentração de IGF-I (*insulin like growth factor-I*) binding protein, levando a um aumento da IGF-I circulante. A IGF-I actua como mitogéneo chave, acelerando a progressão do ciclo celular. Este rápido *turnover* celular aumenta o risco de transformação celular.^{59,60} Para além disso, há um aumento de citocinas inflamatórias que acelera descontroladamente a proliferação das células de crescimento.⁶⁰ Uma outra explicação para esta associação, está relacionada com a leptina. A leptina, é uma hormona derivada dos adipócitos, que pertence a família das citocinas e controla o apetite, para modular o balanço energético. Como é produzida de forma proporcional à gordura corporal e é influenciada pela insulina, os indivíduos obesos tem valores de leptina cronicamente aumentados. Vários estudos propuseram que altos níveis de leptina, aumentam o risco de carcinoma colo-rectal. Estudos *in vitro* evidenciaram esta associação.⁶⁰

Têm vindo a ser publicados artigos, para avaliar a consistência desta associação, e a maior parte destes revelaram a existência de uma relação entre a obesidade e o aumento de risco de carcinoma colo-rectal.^{4,9,32,58,59,61} Uma meta-análise juntou 18 estudos de coorte, com uma informação total de 57985 indivíduos com carcinoma colo-rectal. Os resultados revelaram que um indivíduo com índice de massa corporal superior a 30 kg/m² tem um risco aumentado (de aproximadamente 40%) de desenvolver carcinoma colo-rectal, quando comparado com indivíduos com índice de massa corporal inferior a 25kg/m².⁴

De acordo com o exposto anteriormente, podemos concluir que os indivíduos obesos podem esperar um maior risco de desenvolver carcinoma colo-rectal, com maior probabilidade de morte prematura. A introdução do carcinoma como risco potencial de excesso de peso poderia levar a uma maior adesão de um estilo de vida saudável e redução do

peso, com claros benefícios a nível individual e comunitário e também a nível do rastreio do carcinoma colo-rectal.⁵⁸

6 Conclusão

O carcinoma colo-rectal é um problema crescente de saúde pública. O regime alimentar, adquiriu particular importância, quando a observação ecológica concluiu que, nos países desenvolvidos estava associada uma maior mortalidade por carcinoma colo-rectal. Torna-se útil conhecer o papel dos diferentes alimentos na génese do carcinoma colo-rectal.

Apesar de este assunto estar muito desenvolvido pela literatura, existem muitas inconsistências, poucas certezas e muitos mecanismos ainda não foram percebidos.

Durante esta revisão foram citados os seguintes factores de risco:

- Álcool;
- Carne;
- Gorduras alimentares;
- Chá, café e adoçantes calóricos;
- Fibras;
- Frutas e vegetais;
- Micronutrientes (Cálcio, vitamina D, selénio, Vitamina C e E, Folato, Metionina, Vitamina B6 e a vitamina B12);
- Ferro;
- Obesidade

Estes factores de risco podem ser divididos em:

- **Factores que podem aumentar o risco de carcinoma colo-rectal**

Factor de risco	Resultados dos estudos	Conclusão
Álcool	Consistentes	Presença de associação
Carne vermelha e carne processada	Consistentes	Presença de associação
Gorduras alimentares trans	Inconsistentes	Possível associação
Chá	Inconsistentes	Possível associação
Café	Consistentes	Sem associação
Adoçantes calóricos	Inconsistentes	Possível associação
Ferro	Consistentes	Presença de associação
Obesidade	Consistentes	Presença de associação

- **Factores que podem diminuir o risco de carcinoma colo-rectal**

Factor de risco	Resultado dos estudos	Conclusão
Ácidos gordos ómega-3	Consistentes	Presença de associação
Fibras	Inconsistentes	Possível associação
Fruta e Vegetais	Inconsistentes	Possível associação
Cálcio	Consistentes	Presença de associação
Vitamina D	Consistentes	Presença de associação
Selénio	Consistentes	Presença de associação
Vitamina C e E	Inconsistentes	Possível associação
Folato	Consistentes	Presença de associação
Metionina	Consistentes (pouco estudado)	Presença de associação
Vitamina B6	Consistentes	Presença de associação
Vitamina B12	Inconsistentes	Possível associação

Com esta análise, é possível diferenciar os alimentos de acordo com o risco de aparecimento de carcinoma colo-rectal.

O álcool, as carnes vermelhas, as carnes processadas e o ferro são os factores de risco alimentares associados, de forma consistente, ao aumento do risco de carcinoma colo-rectal. A obesidade também é um factor que contribui, para o aumento do risco de carcinoma colo-rectal. O consumo de ácidos gordos ómega-3, de cálcio, de vitamina D, de selénio, de folato, de metionina e de vitamina B6 está associado, de forma consistente, a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal. Apesar do consumo de fibras, frutas e legumes não ser associado, de forma consistente, a uma diminuição do risco de carcinoma colo-rectal, considera-se o seu consumo benéfico.

O conhecimento destas associações, permite uma actuação a nível preventivo, no sentido de alertar para a diminuição da ingestão dos alimentos que estão associados a um aumento do risco e para o aumento da ingestão daqueles que diminuem o risco de desenvolver carcinoma colo-rectal.

Assim, é aconselhável seguir uma dieta variada, com elevado consumo de fibras de várias fontes, incluindo grande variedade de frutas e vegetais. Este regime assegura um consumo adequado de outros micronutrientes. No que diz respeito às carnes vermelhas e processadas, o seu consumo deve ser prudente e deve-se ingerir menos de 140g/dia ou 12 a 14 porções por semana. A substituição da carne pelo peixe, também pode ter alguns benefícios.³² Moderar o consumo de álcool, também é importante na diminuição do risco de carcinoma colo-rectal.

Tendo em conta a influência que a alimentação tem na génese do carcinoma colo-rectal e as inconsistências ainda existentes em relação a esta associação, torna-se necessário continuar a investigar.

7 Bibliografia

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN (2002). Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5 version 2.0 Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Stewart BW, Kleihues P, eds. World Cancer Report. Lyon: IARC Press 2003.
3. Schottenfeld D, Fraumeni F, eds. Cancer epidemiology and prevention, 3rd edn. New York: Oxford university Press 2006.
4. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M., The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence, *Int J Cancer*. 2009 Jul 1;125(1):171-80.
5. Pinto, C., A. Paquete, et al. (2010). "Colorectal cancer in Portugal." *The European Journal of Health Economics* 10(0): 65-73
6. Solera Albero J, Tárraga López PJ, Carbayo Herencia JA, López Cara MA, Celada Rodríguez A, Cerdán Oliver M, Ocaña López JM., (2007) Influence of diet and lifestyle in colorectal cancer” *Rev Esp Enferm Dig*. Apr;99(4):190-200.
7. Park JY, Dahm CC, Keogh RH, Mitrou PN, Cairns BJ, Greenwood DC, Spencer EA, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra GD, Kuh D, Stephen AM, White IR, Luben RN, Mulligan AA, Khaw KT, Rodwell SA.(2010) Alcohol intake and de risk of colorectal cancer: Results from UK Dietary Cohort Consortium *Br J Cancer*. Aug 24;103(5):747-56. Epub.
8. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E (2007) Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies *Int J Cancer*. Feb 1;120(3):664-71.

9. Franco A, Sikalidis AK, Solís Herruzo JA.(2005) Colorectal cancer: Influence of diet and lifestyle factors. *Rev Esp Enferm Dig.* Jun;97(6):432-48.
10. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, Kesse E, Boeing H, Bergmann MM, Nieters A, Linseisen J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tountas Y, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Engeset D, Lund E, Skeie G, Ardanaz E, González C, Navarro C, Quirós JR, Sanchez MJ, Berglund G, Mattisson I, Hallmans G, Palmqvist R, Day NE, Khaw KT, Key TJ, San Joaquin M, Hémon B, Saracci R, Kaaks R, Riboli E.,(2005) Meat, Fish and Colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition *J Natl Cancer Inst.* Jun 15;97(12):906-16.
11. Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, Jacobs EJ, Flanders WD, Thun MJ, Calle EE.(2009) , Dietary intake of omega-3 ou omega-6 fatty acids and the risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S men and women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):516-25. Epub 2009 Feb 3.
12. Kato I, Majumdar AP, Land SJ, Barnholtz-Sloan JS, Severson RK. (2010), Dietary fatty acids, luminal modifiers, and risk of colorectal cancer, *Int J Cancer.* Aug 15;127(4):942-51.
13. Liu L, Zhuang W, Wang RQ, Mukherjee R, Xiao SM, Chen Z, Wu XT, Zhou Y, Zhang HY.(2011), Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies, *Eur J Nutr.* 2011 Apr;50(3):173-84. Epub 2010 Aug 10.
14. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee IM, Buring JE.(2004) Dietary Fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women, *Am J Epidemiol.* 2004 Nov 15;160(10):1011-22.

15. Slattery ML, Benson J, et al. Trans-fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39 (2): 170-5
16. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, Freudenheim JL, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Jaceldo-Siegl K, Jacobs EJ, Krogh V, Larsson SC, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Spiegelman D, Virtamo J, Wolk A, Willett WC, Zhang SM, Smith-Warner SA.(2010), Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies, *J Natl Cancer Inst.* Jun 2;102(11):771-83. Epub 2010 May 7
17. Yang CS, Lambert JD, Ju J, Lu G, Sang S. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224(3): 265-273
18. Weisburger JH, Nagao M, Wakabayashi K, Oguri A. (1994), Prevention of heterocyclic amine formation by tea and tea polyphenols. *Cancer Lett*; 83 (1-2): 33-40
19. Higdon JV, Frei B. (2006) Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 46(2): 101-123
20. Popkin BM.(2007) Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence *Nat Rev Cancer*; 7(1): 61-67
21. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MA, Khaw KT, Rodwell Bingham SA (2010) Dietary fiber and colorectal cancer risk: A nested case-control study using food diaries, *J Natl Cancer Inst.* 2010 May 5;102(9):614-26.
22. Nomura AM, Hankin JH, Henderson BE, Wilkens LR, Murphy SP, Pike MC, Le Marchand L, Stram DO, Monroe KR, Kolonel LN (2007) Dietary fiber and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study, *Cancer Causes Control.* Sep;18(7):753-64

23. Lupton JR, Turner ND (1999) Potencial protective mechanisms of wheat bran fiber. *Am J Med* 106:24S-27S
24. Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eastwood MA (1992) Fecal weight, colon cancer risk, and dietary intake of nonstarch polysaccharides (dietary fiber). *Gastroenterology* 103: 1783-1789
25. Harris PJ, Ferguson LR (1993) Dietary fiber: its composition and role against colorectal cancer. *Mutat Res* 290: 97-110
26. Terry P, Giovannucci EL, Michels KB et al. (2001) Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 93: 525-533
27. C Sauvaget, J Nagano, M Hayashi, E Spencer, Y Shimizu, and N Allen (2002) Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study, *Br J Cancer*. 2003 Mar 10;88(5):689-94
28. Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G, Bjelke E, Wacholder S, Blot WJ (1998) Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men, *Int J Cancer*. Aug 12;77(4):549-53
29. Mathew A, Peters U, Chatterjee N, Kulldorff M, Sinha R (2004) Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas *Int J Cancer*. Jan 10;108(2):287-9
30. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A (2001) Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer *J Natl Cancer Inst*. Apr 4;93(7):525-33
31. James R. Marshall (2009) Nutricion and colon cancer prevention *Current opinion in clinical nutricion and metabolic care* 12:539-543
32. I. T. Johnson, E. K. Lund (2007) Review article: Nutricion, obesity and colorectal cancer *Aliment Pharmacol* 161-181

33. T Norat, E Riboli (2003) Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence *European Journal of Clinical Nutrition* 57, 1–17
34. Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S (2008). Dietary calcium, Vitamin D, and risk of colorectal cancer *Am J Clin Nutr.* Dec;88(6):1576-83
35. Lapre, JA, De Vries, HT, Koeman, JH & van der Meer, R (1993). The antiproliferative effect of dietary calcium on colonic epithelium is mediated by luminal surfactants and dependent on the type of dietary fat. *Cancer Res.*, 53, 784–789
36. Govers, MJ, Termont, DS, Lapre, JA, Kleibeuker, JH, Vonk, RJ & van der Meer, R (1996). Calcium in milk products precipitates intestinal fatty acids and secondary bile acids and thus inhibits colonic cytotoxicity in humans. *Cancer Res.*, 56, 3270–3275.
37. Holt, PR, Moss, SF, Whelan, R, Guss, J, Gilman, J & Lipkin, M (1996). Fecal and rectal mucosal diacylglycerol concentrations and epithelial proliferative kinetics. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5, 937–940.
38. Garland, C, Shekelle, RB, Barrett-Connor, E, Criqui, MH, Rossof, AH & Paul, O (1985). Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*, 1, 307–309.
39. Maria Elena Martinez, Edward L. Giovannucci, Graham A. Colditz, Meir J. Stampfer, David J. Hunter, Frank E. Speizer, Alvin Wing, Walter C. Willett (1996) Calcium, Vitamin D, and the Occurrence of Colorectal Cancer Among Women *J Natl Cancer Inst.* Oct 2;88(19):1375-82.
40. Kune G, Watson L (2006) Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, Selenium and Lycopene *Nutr Cancer.* 56(1):11-21

41. Mary E. Reid Anna J. Duffield-Lillico Annette Sunga Marwan Fakih David S. Alberts and James R. Marshall (2005) Selenium supplementation and colorectal adenomas: An analysis of the nutritional prevention of cancer trial *Int. J. Cancer*: 118, 1777–1781
42. Elizabeth T. Jacobs, Ruiyun Jiang, David S. Alberts, E. Robert Greenberg, Elaine W. Gunter, Margaret R. Karagas, Elaine Lanza, Luke Ratnasinghe, Mary E. Reid, Arthur Schatzkin, Stephanie A. Smith-Warner, Kristin Wallace, María Elena Martínez (2004) Selenium and Colorectal Adenoma: Results of a Pooled Analysis *J Natl Cancer Inst.* Nov 17;96(22):1669-75
43. Mark W. Russoa, Sharon C. Murraya, John I. Wurzelmann, John T. Woosleyb & Robert S. Sandier (1997) Plasma selenium levels and the risk of colorectal adenomas *Nutrition and Cancer* Volume 28, Issue 2, 125-129
44. El-Bayoumy K (2001) The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res*; April 18 475:123–39.
45. Finley JW, Davis CD (2001) Selenium (Se) from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis. *Biofactors* 14:191–6.
46. Reddy BS, Rivenson A, Kulkarni N, Upadhyaya P, el-Bayoumy K. (1992) Chemoprevention of colon carcinogenesis by the synthetic organoselenium compound 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate. *Cancer Res* 52:5635–40.
47. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR (1996) Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial *JAMA* Dec 25;276(24):1957-63

48. Sanderson P, Stone E, Kim YI, Mathers JC, Kampman E, Downes CS, Muir KR, Baron JA (2007) Folate and colo-rectal cancer risk *Br J Nutr.* Dec;98(6):1299-304.
49. Kim YI (2006) Folate: a magic bullet or a double edge sword for colorectal cancer prevention? *Gut.* Oct;55(10):1387-9.
50. Giovannuci E (2003) Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 132, S2350-2355
51. Jung Eun Lee, Haojie Li, Edward Giovannucci, I-Min Lee, Jacob Selhub, Meir Stampfer and Jing Ma (2009) Prospective Study of Plasma Vitamin B₆ and Risk of Colorectal Cancer in Men *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:1197-1202.
52. Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, McNeill G, Cetnarskyj R, Barnetson RA, Porteous ME, Dunlop MG, Campbell H (2008) Dietary Vitamin B₆ and the risk of colorectal cancer intake *Cancer Epidemiol Biomarkers* Jan;17(1):171-82.
53. Susanna C. Larsson, PhD Nicola Orsini, PhD, Alicja Wolk, DMSc (2010) Vitamin B₆ and Risk of Colorectal Cancer A Meta-analysis of Prospective Studies *JAMA.* Mar 17;303(11):1077-83
54. Park Y, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bergkvist L, Buring JE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Harnack L, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, Limburg PJ, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Schatzkin A, Shore R, Sieri S, Stampfer MJ, Virtamo J, Weijenberg M, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA (2010) Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies *Cancer Causes Control* Nov;21(11):1745-57.
55. Maureen A., Murtaugh Khe-ni Ma, Joan Benson, Karen Curtin, Bette Caan, Martha L. Slattery (2004) Antioxidants, Carotenoids, and Risk of Rectal Cancer *American Journal of Epidemiology* Vol. 159, 32–41

56. Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, Chao A, Rodriguez C, Seymour J, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ (2001) Vitamin C and Vitamin E Supplement Use and Colorectal Cancer Mortality in a Large American Cancer Society Cohort *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jan;10(1):17-23.
57. Key TJ (2011) Fruit and vegetables and cancer risk *Br J Cancer.* Jan 4;104(1):6-11.
58. Leite-Pereira F, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M (2011) Overweight and Obese Patients Do not Seem to Adequately Recognize their Own Risk for Colorectal Cancer *J Cancer Educ.* Dec;26(4):767-73.
59. Otani T, Iwasaki M, Inoue M; Shoichiro Tsugane for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group (2005) Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based Prospective Cancer Causes Control. *Public Health Center-based Prospective Cancer Causes Control.* Sep;16(7):839-50.
60. Mi-Kyung Sung, Jee-Young Yeon, Shin-Young Park, Jung Han Yoon Park, Myung-Sook Choi (2011) Obesity-induced metabolic stresses in breast and colon cancer *Ann N Y Acad Sci.* Jul;1229:61-8.
61. YoungJoo Kim, YunJin Kim, Sangyeoup Lee (2011) An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study *BMC Gastroenterology* 9:4.
62. Anna M. Dahlin, Bethany Van Guelpen, Johan Hultdin, Ingegerd Johansson, Goran Hallmans, Richard Palmqvist (2008) Plasma vitamin B12 concentrations and the risk of colorectal cancer: A nested case-referent study *Int. J. Cancer:* 122, 2057–2061.
63. Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S, Midttun Ø, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM, Jenab M, Slimani N, Boffetta P, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Weikert C, Pischon T, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Zilis D, Katsoulis M, Palli D, Pala V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Skeie

- G, Muñoz X, Martínez C, Dorronsoro M, Ardanaz E, Navarro C, Rodríguez L, VanGuelpen B, Palmqvist R, Manjer J, Ericson U, Bingham S, Khaw KT, Norat T, Riboli E (2010) Plasma vitamins B2, B6, B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Oct;19(10):2549-61.
64. CG Chua, Borut Klopčič, Ian C Lawrance, John K Olynyk, Debbie Trinder (2010) Iron: An emerging factor in colorectal carcinogenesis *World J Gastroenterol* February 14; 16(6): 663-672.
65. Butterworth JR. (2006) Another important function for an old friend! The role of iron in colorectal carcinogenesis. *Gut.* Oct;55(10):1384-6
66. Hanahan, D.; Weinberg, R. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100 (1), 57-70
67. Pinto, Anabela Mota. *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações*. Lidl – Ed Técnicas, lda. 2007, ISBN: 978-972-757-429.2.
68. Annie Young, Richard Hobbs, David Kerr (2011) *ABC of colo-rectal cancer*, Second Edition. Chapter 3 8-11

*Este artigo de revisão não foi escrito segundo o novo acordo ortográfico