

**FOLATO E NUTRIENTES ENVOLVIDOS NO CICLO DO
CARBONO-1 EM PACIENTES PRÉ-TRATAMENTO
POR ADENOCARCINOMA COLORRETAL EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NA
REGIÃO SUDESTE DO BRASIL**

ARIANA FERRARI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Samuel Aguiar Junior

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Ferrari, Ariana

Folato e nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1 em pacientes pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na região Sudeste do Brasil. / Ariana

Ferrari – São Paulo, 2012.

120p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Samuel Aguiar Junior

Descritores: 1. NEOPLASIAS COLORRETAIS. 2. FOLATO
POLIGLUTAMATOS. 3. ÁCIDO FÓLICO. 4. VITAMINA B2. 5. VITAMINA
B6. 6. VITAMINA B12. 7. COLINA. 8. BETANIA. 9. METIONINA. 10.
QUESTIONÁRIOS. 11. INGESTÃO RECOMENDADA DE NUTRIENTES.
12. INGESTÃO ALIMENTAR.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Roseli e Alberto, pelo apoio e por me ensinarem os verdadeiros valores da vida. Os mais belos exemplos de amor incondicional, força, dedicação e determinação. Por terem feito o possível e o impossível para eu estudar em São Paulo, acreditando e respeitando minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades anulassem meus sonhos. Serei eternamente grata!

Ao meu irmão Tiago, ou “Tizinho”, por expressar tão perfeitamente o verdadeiro significado de “irmão”. Obrigada pelo amor, incentivo e por sempre me fazer acreditar que sou capaz! Você é o mais belo exemplo de bondade...

A minha avó Dolores (*in memoriam*), pelo amor e por todos os “mimos”. Por sempre me esperar na porta de casa, mesmo nos seus últimos dias de vida... Obrigada pelos 27 anos de convivência! A saudade é imensa...

A todos os pacientes oncológicos que convivi nesses últimos anos, pela inspiração na realização deste trabalho e por me tornarem uma pessoa apaixonada pela oncologia! Vocês, que mesmo passando por um momento tão difícil da vida, me encheram de sorrisos, abraços, beijos e carinhos. Sem vocês, os grandes mestres da vida, esta pesquisa não seria possível.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.” Carl G. Jung

AGRADECIMENTOS

À Deus que me iluminou durante todo esse tempo e por nunca ter me deixado sentir sozinha. Que enviou anjos do céu para me guardar, abrir minha mente, e me dar coragem e força pra sempre seguir em frente, apesar de todos os obstáculos.

Ao meu orientador Dr. Samuel Aguiar Jr. pelo seu apoio, por todos os ensinamentos e por sua imensa paciência comigo. Agradeço pela confiança ao longo desses anos, por me conduzir no caminho da pesquisa científica de uma maneira ética e por sempre acreditar em mim. Sinto-me lisonjeada por ter tido a oportunidade de estar sob sua orientação, pois seu conhecimento, dedicação ao trabalho e amor pela ciência são admiráveis.

À Dra. Dirce Marchioni por ter me recebido de braços abertos na USP. Por confiar em mim e por todo o aprendizado valioso. Exemplo de dedicação, competência e simplicidade. Agradeço a disponibilidade em me ajudar no decorrer de todo o trabalho, por suas idéias e ensinamentos.

A todo grupo de pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da USP. Em especial à Josiane, Aline e Juliana, pela imensa generosidade em me escutar, em dar opiniões, me ajudar e por todos os ensinamentos valiosos. Minha gratidão será eterna.

À nutricionista Mônica Lameza, do Hospital AC Camargo, pela sua atenção e autorização no acesso ao seu banco de dados do mestrado.

À equipe médica do Núcleo de Tumores Colorretais do Hospital AC Camargo, Dr. Ademar Lopes, Dr. Alexander Bressan, Dr. Celso Milani, Dr. Fábio de Oliveira Ferreira, Dr. Ranyell Spencer e Dr. Wilson Nakagawa.

Agradeço pela ajuda incansável durante todo o decorrer do trabalho, pelo apoio e paciência.

Aos meus amigos que aqui fiz, Carol, Nirvana, Natalie, Denise, Thaís, Mari, Ana Gomes, Val e Gi. Com vocês tudo se tornou mais fácil. Obrigada pelo carinho, amor, conversas, distrações, risadas e pelo ombro amigo nos momentos difíceis. Vocês são presentes de Deus e mesmo distante serão sempre jóias preciosas em meu coração.

À toda minha família e amigos que, apesar de não estarem presentes no dia-a-dia, sempre me apoiaram, me deram amor e entenderam minha ausência.

À Pós-graduação pela oportunidade do mestrado e por me ajudar em tudo que precisei durante esses anos. Agradeço em especial a Vanusa, Luciana e Ana.

À Biblioteca, em especial à Suely e Jefferson, que no decorrer da realização deste trabalho me ajudaram de maneira especial, sempre com um sorriso carinhoso e de forma tão agradável.

À FAPESP pela bolsa concedida para a realização dessa dissertação.

À CAPES pela bolsa do mestrado.

RESUMO

Ferrari A. **Folato e nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1 em pacientes pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na região Sudeste do Brasil.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, colina e betaína estão envolvidas no ciclo do carbono-1 e na carcinogênese colorretal. **Objetivo:** Avaliar a ingestão de folato e nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1 em pacientes pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na região Sudeste do Brasil. **Material e Métodos:** 195 pacientes casos novos com adenocarcinoma colorretal responderem a um questionário de avaliação clínica e a um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) validado para estimar a ingestão alimentar habitual de pacientes com adenocarcinoma colorretal. Foi realizada a metodologia de calibração dos dados brutos encontrados no QFA, utilizando R24h e QFA do estudo de validação deste mesmo inquérito. Amostras de sangue de 161 pacientes foram coletados para a avaliação do folato sérico. **Resultados:** Os coeficientes de calibração variaram entre 0.09 para o equivalente dietético de folato (DFE) da dieta e 0.40 para o álcool. Comparando os dados do QFA bruto ao QFA calibrado, as médias foram significativamente diferentes ($p < 0.00$) para todos os nutrientes. Foi encontrada correlação moderada entre os níveis séricos de folato e a ingestão de folato sintético do suplemento e o DFE suplemento. Não houve correlação entre o folato sérico e os demais nutrientes. Pacientes do sexo masculino, das cores parda/negra e com nível educacional até ensino fundamental completo apresentaram uma maior ingestão de folato através da dieta. Já em relação à suplementação, o consumo maior foi entre o sexo feminino e nos pacientes com tumor em cólon. Em relação ao folato, 11% e 0.1% dos pacientes com apenas dieta e dieta mais suplementação,

respectivamente, estavam com ingestão abaixo do recomendado. Dos pacientes com suplementação, de 35% a 50% apresentaram altos valores de ingestão de ácido fólico. Em relação às vitaminas B2, B6 e B12, foi encontrada uma prevalência de inadequação que variou de 0.10% a 20.18%. Em relação à colina, de 13.76% à 22.55% dos pacientes provavelmente estavam com uma ingestão adequada. **Conclusão:** O considerável percentual de pacientes com ingestão de folato acima do recomendado é preocupante, em razão de possíveis efeitos deletérios que esse nutriente pode acarretar quando já há lesão neoplásica estabelecida.

SUMMARY

Ferrari A. **[Folate and nutrients involved in the one-carbon cycle in pre-treatment colorectal cancer patients in a cancer referral center in southeastern Brazil]**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, choline and betaine are involved in the one-carbon cycle and colorectal carcinogenesis.

Objective: Evaluate the intake of folate and nutrients involved in the one-carbon cycle in pre-treatment colorectal cancer patients in a cancer referral center in southeastern Brazil. **Material and Methods:** 195 patients – new cases - with colorectal adenocarcinoma completed a clinical evaluation questionnaire and the Food Frequency Questionnaire (FFQ), validated to estimate usual dietary intake of patients with colorectal adenocarcinoma. We performed the calibration methodology of the raw data collected through the FFQ using 24hr and the FFQ validation study of this same survey. Blood samples from 161 patients were drawn for assessment of serum folate.

Results: The calibration coefficients ranged from 0.09 for dietary folate equivalent (DFE) diet to 0.40 for alcohol. Comparing data from the FFQ - crude to the FFQ - calibrated, the means were significantly different ($p < 0.00$) for all nutrients. Moderate correlation was found between serum levels of folate and folate intake and supplement DFE synthetic supplement. There was no correlation between serum folate and other nutrients. Male patients, mulatto or black, with primary educational level had a higher intake of folate through diet. Regarding supplementation, consumption was higher among females and patients with tumor in the colon. Regarding folate, 11% and 0.1% of patients on diet alone and diet supplementation, respectively, had intake below the recommended level. Out of the patients with supplementation, 35% to 50% showed high levels of folic acid intake. Regarding vitamins B2, B6 and B12, there was a prevalence of inadequacy

ranging from 12.10% to 20.18%. Regarding choline, 13.76% to 22.55% of patients were likely to have adequate intake. **Conclusion:** The considerable percentage of patients with folate intake above recommended level is worrisome, due to the possible harmful effects that this nutrient may have in the presence of established neoplastic lesions.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal segundo as características sociodemográficas.....	43
Tabela 2	Distribuição de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal segundo as características clínicas.....	44
Tabela 3	Média, DP, mínimo e máximo de nutrientes provenientes do QFA bruto de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	45
Tabela 4	Média, DP, mínimo e máximo de nutrientes provenientes do QFA calibrado de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	46
Tabela 5	Estatística descritiva da ingestão dietética e níveis séricos de folato de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	47
Tabela 6	Coeficientes de calibração dos nutrientes avaliados e os modelos de regressão linear simples considerados para a calibração dos dados do QFA de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	48
Tabela 7	Médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA brutos e dos R24h.....	50
Tabela 8	Médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA calibrados e dos R24h.....	51

Tabela 9	Médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA brutos e dos QFA calibrados de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	52
Tabela 10	Comparação da mediana de folato sérico segundo características sociodemográficas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	53
Tabela 11	Comparação da mediana do folato sérico segundo características clínicas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	54
Tabela 12	Coeficiente de correlação de Spearman do folato sérico com as demais variáveis de folato de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	55
Tabela 13	Coeficiente de correlação de Spearman do folato sérico com as variáveis dietéticas brutas e calibradas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	56
Tabela 14	Comparação da mediana do DFE da dieta bruto e DFE da dieta calibrado segundo características sociodemográficas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal....	57
Tabela 15	Comparação da mediana do DFE dieta bruto e DFE dieta calibrado segundo características clínicas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	58
Tabela 16	Comparação da mediana de DFE suplemento, DFE total bruto e DFE total calibrado segundo características sociodemográficas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal que utilizavam a suplementação com ácido fólico.....	60

Tabela 17	Comparação da mediana de DFE suplemento, DFE total bruto e DFE total calibrado segundo características clínicas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal que utilizavam a suplementação com ácido fólico.....	62
Tabela 18	Comparação entre a prevalência na ingestão de dieta e de dieta associada à suplementação em pacientes pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal segundo características sociodemográficas e clínicas.....	63
Tabela 19	Mediana da ingestão de folato provenientes da dieta e da dieta associada à suplementação de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	64
Tabela 20	Prevalência de inadequação na ingestão dietética de Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina B12 de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.....	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
5-MTHF	N ⁵ -metil-tetraidrofolato
AI	Adequate Intake
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALDH	Aldeído desidrogenase
ATP	Adenosina trifosfato
CCR	Câncer Colorretal
DFE	Equivalente dietético de folato
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRI	Dietary Reference Intakes
dTMP	Desoxitimidina
dUMP	Monofosfato de desoxiuridina
EAR	Estimated Average Requirement
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FH₄	Tetraidrofolato poliglutamato
FIGLU	N-formiminoglutamato
FMN	Flavina adenina mononucleotídeo
G	Gramas
IC95%	Intervalo de 95% de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MTHFR	5,10 metilenotetraidrofolato redutase
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
PLP	Piridoxal 5-fosfato
PMP	Piridoxamina 5-fosfato
PNP	Piridoxina 5-fosfato
PTE	Ácido pteróico
QFA	Questionário de frequência alimentar
R24h	Recordatório alimentar de 24 horas
RDA	Recommended Dietary Allowance
SAH	S-adenosilhomocisteína
SAM	S-adenosilmetionina

UL Tolerable Upper Intake Level

WHO World Health Organization

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Dados epidemiológicos do câncer colorretal	1
1.2	Fatores de risco e de proteção para o câncer colorretal	3
1.3	Nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1	5
1.3.1	Folato	6
1.3.2	Vitaminas B2, B6 e B12.....	11
1.3.3	Colina e betaína	16
1.3.4	Álcool e CCR.....	18
1.4	Avaliação do consumo alimentar.....	20
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo geral	26
3.2	Objetivos específicos.....	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1	Desenho do estudo	28
4.2	Casuística.....	28
4.2.1	Critérios de inclusão	28
4.2.2	Critérios de exclusão	29
4.2.3	Fluxo dos pacientes.....	29
4.3	Aspectos éticos	30
4.4	Avaliação clínica.....	30
4.5	Avaliação dietética.....	31
4.5.1	Questionário de Frequência Alimentar	31
4.5.2	Calibração dos dados dietéticos.....	33
4.6	Determinação do folato sérico	35
4.7	Variáveis clínicas de controle	35

4.8	Análise estatística.....	36
4.8.1	Estatística descritiva.....	36
4.8.2	Estatística inferencial.....	36
5	RESULTADOS.....	42
6	DISCUSSÃO.....	67
7	CONCLUSÕES.....	92
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	95
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	98

ANEXOS

- Anexo 1** Questionário de Avaliação Clínica
- Anexo 2** Questionário de Frequência Alimentar
- Anexo 3** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Anexo 4** Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL

O câncer é considerado uma das maiores causas de mortalidade em todo mundo e foi responsável por 7,6 milhões de mortes em 2008. Dentre os tipos de câncer que levam ao maior número de mortalidade estão o câncer de intestino, pulmão, fígado, estômago e de mama. Para 2030 estimam-se 27 milhões de casos novos de câncer e 13,1 milhões de mortes em todo mundo. Segundo as estimativas os países em desenvolvimento serão os mais afetados (World Health Organization-WHO 2012).

No Brasil, o número de casos de câncer estimados para 2012 e 2013 serão de 518.510. Para o sexo masculino estimam-se 257.870 casos novos de câncer sendo os tipos mais incidentes os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, colorretal e estômago. Já para o sexo feminino 260.640 serão acometidas pela doença sendo a incidência maior em cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, glândula tireoide e colorretal (Ministério da Saúde 2011).

No geral, as estimativas mostram que as regiões Sul e Sudeste terão as maiores taxas de câncer, a região Centro-Oeste uma taxa intermediária e as regiões Norte e Nordeste as menores taxas (Ministério da Saúde 2011).

O câncer colorretal (CCR) é considerado a terceira causa mais comum de neoplasia no mundo, em ambos os sexos, desconsiderando os

casos de câncer de pele não melanona (DENIPOTE et al. 2010). Já quando considerado apenas o sexo feminino, essa neoplasia é a segunda mais comum em todo o mundo (Ministério da Saúde 2011). A incidência aumenta em países desenvolvidos como na América do Norte, Europa do Norte e Nova Zelândia (CAMPOS et al. 2005).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer-INCA estimou para 2010, 13.310 casos novos de CCR no sexo masculino (14 casos novos a cada 100 mil homens) e 14.800 casos no sexo feminino (15 casos novos a cada 100 mil mulheres) (Ministério da Saúde 2010). Para 2012 e 2013 são estimados pelo Ministério da Saúde mais de 30 mil casos novos de CCR, sendo 14.180 casos novos entre o sexo masculino (15/100 mil) e 15.960 entre o sexo feminino (16/100 mil) (Ministério da Saúde 2011).

Mais da metade dos casos de CCR ocorre em regiões mais desenvolvidas. Desconsiderando os tumores da pele não melanoma, os tumores colorretais nos homens são o segundo tipo mais frequente na região Sudeste (22/100 mil), terceiro na região Sul (18/100 mil), terceiro na região Centro-Oeste (14/100 mil), quarta na região Norte (4/100 mil) e a quinta na região Nordeste (5/100 mil). Quando analisado o sexo feminino, esse tipo de câncer é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (23/100 mil) e Sul (20/100 mil), o terceiro nas regiões Centro-Oeste (15/100 mil) e Nordeste (7/100 mil), e o sexto mais frequente na região Norte (5/100 mil). O estado de São Paulo tem uma taxa estimada de CCR de 26.19 casos para cada 100 mil homens e 25,63 casos para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2011).

1.2 FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA O CÂNCER COLORRETAL

A etiologia do CCR é complexa e envolve fatores genéticos, de estilo de vida, ambientais e dietéticos. Além disso, a idade também é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de CCR (ARANCETA e RODRIGO 2002).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do CCR estão o tabagismo, álcool e a obesidade. O cigarro tem sido associado ao aumento de incidência e mortalidade por CCR. Um trabalho que analisou 106 estudos observacionais mostrou um risco para CCR de 1.18 para as pessoas que fumavam quando comparadas aos não fumantes (BOTTERI et al. 2008).

A obesidade também está relacionada com a incidência e mortalidade por CCR. Um grande estudo de coorte demonstrou um risco relativo de 1.45 para o desenvolvimento de CCR em mulheres com o índice de massa corporal maior que 29 Kg/m² em relação a mulheres com índice de massa corporal menor que 21 Kg/m² (MARTINEZ et al. 1997).

Em relação aos anti-inflamatórios não-esteróides, trabalhos demonstram um risco relativo menor na recorrência de adenomas em pacientes sem predisposição genética para CCR, porém com história prévia de adenomas, quando comparados com pessoas que não utilizavam esses medicamentos. Entretanto, o tempo de seguimento não foi suficiente para determinar se essa diminuição no risco de adenomas se estende para a

diminuição na incidência de CCR (BERTAGNOLLI et al. 2006; ARBER et al. 2006; LANAS et al. 2007).

Três estudos utilizando a aspirina evidenciaram que sua utilização diária por no mínimo 5 anos reduziu a incidência e mortalidade de CCR (FLOSSMANN e ROTHWELL 2007; ROTHWELL et al. 2010 e 2011). Segundo CHLEBOWSKI et al. (2004), mulheres que faziam a utilização de estrógeno combinado com progesterona pós-menopausa tinham redução de 44% na incidência de CCR quando comparadas com mulheres que não utilizavam essa medicação.

Estima-se que 30% dos casos de câncer em todo mundo poderiam ser evitados através de mudanças comportamentais e dietéticas (WHO 2012). Uma meta-análise de 52 estudos observacionais demonstrou que pessoas que praticavam atividade física regular possuíam 24% de diminuição na incidência de CCR quando comparadas com indivíduos que não praticavam exercício (WOLIN et al. 2009).

Em relação à dieta, uma alimentação rica em carne processada, carboidratos simples, gorduras saturadas, proteínas de origem animal e calorias, favorece o aparecimento de neoplasias em cólon e reto. Em contrapartida alimentos contendo fibras, folato, selênio, cálcio, vitamina D e antioxidantes agem como agentes protetores contra o desenvolvimento dessas neoplasias (CAMPOS et al. 2005; MARTINEZ et al. 2008; GESCHER et al. 2010; CHAN e GIOVANNUCCI 2010).

Alguns trabalhos demonstram um efeito protetor de frutas e hortaliças contra as neoplasias colorretais. Entretanto, torna-se difícil estabelecer

apenas um componente anticarcinogênico, já que esses alimentos são fontes de diversas vitaminas, sais minerais, fibras, flavonoides, indóis, antioxidantes, ácido linoleico, entre outros (DEMARINI 1998; GARÓFOLO et al. 2004).

Sabe-se que, por exemplo, substâncias como os indóis e isotiocianatos que são encontradas nos brócolis, repolhos e couve-flor, possuem um papel importante durante a destoxificação (CAMPOS et al. 2004).

Uma dieta rica em carne vermelha também tem sido associada a carcinogênese colorretal. Um dos possíveis mecanismos está associado ao metabolismo protéico, o qual produz substâncias tóxicas ao intestino, tais como nitritos, indóis, fenóis, sulfitos, amônia e aminas (HUGHES et al. 2000). Além disso, sabe-se que dependendo do modo de preparo e cocção da carne há formação de nitratos, nitritos, aminas aromáticas heterocíclicas, entre outros. Estes e outros carcinogênicos aumentam a produção de radicais livres e a lesão das células (EICHHOLZER et al. 2012; ZANDONAI et al. 2012).

1.3 NUTRIENTES ENVOLVIDOS NO CICLO DO CARBONO-1

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a importância do folato durante a carcinogênese colorretal, devido ao seu papel chave durante a metilação e síntese de nucleotídeos (MASON et al. 2008). Entretanto, vitaminas do complexo B, tais como a vitamina B2, B6 e B12 (XU e CHEN

2009), colina e betaína (JELAND 2011) agem como cofatores nas reações de metabolismo do carbono-1 e por isso são essenciais para os processos metabólicos envolvendo o folato.

1.3.1 Folato

Folato é o termo utilizado para citar todas as formas de uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B, também conhecida como pteroilglutamatos, ácido fólico, ácido pteroilglutâmico, vitamina Bc, vitamina B9 e vitamina M. O termo folato é derivado do latim *folium* o qual significa folha (LIMA et al. 2003).

O principal componente dos folatos é o ácido pteróico (PTE) o qual é composto por um anel de pteridina bicíclico e pelo ácido para-aminobenzóico. As moléculas de pteroilpoliglutamatos diferenciam-se entre si pelo número de resíduos de glutamato e pelas ligações com unidades de carbono. A maioria dessas moléculas intracelulares estão na forma de pteroilpentapoliglutamato (BOLLHEIMER et al. 2005).

O ácido pteroilglutâmico ou ácido fólico é um composto oxidado, formado a partir da ligação do grupo carboxil terminal do PTE com um resíduo de ácido glutâmico. Nesse ácido o anel de pteridina não está na sua forma reduzida e, por esse motivo, possui maior resistência à oxidação química (SCOTT 1999). Devido a sua melhor estabilidade, o ácido fólico é a forma farmacêutica sintética utilizada em suplementos alimentares contendo folato e na fortificação de alimentos com folato. Apesar de ser a forma mais estável dessa vitamina, nos alimentos, a forma de folato mais encontrada é

como poliglutamatos, como o N⁵-formil-tetraidrofolato, N¹⁰-formil-tetraidrofolato, N⁵-formimino-tetraidrofolato, N^{5,10}-metenil-tetraidrofolato, N^{5,10}-metileno-tetraidrofolato e o N⁵-metil-tetraidrofolato (5-MTHF) (HAYASHI et al. 2007).

A forma de coenzima de tetraidrofolato poliglutamato (FH₄) é o subgrupo do folato mais importante já que é o principal transportador de carbono-1 no organismo. O FH₄ pode ligar-se a unidades de carbono nas posições N⁵, N¹⁰ ou a ambos, gerando diferentes folatos biologicamente ativos. Os diferentes compostos doadores de unidades de carbono incluem os grupos metil, metileno, metenil, formil ou formimino (BOLLHEIMER et al. 2005).

A forma mais oxidada do FH₄ é o N¹⁰-formil-FH₄ e a forma mais reduzida é o N⁵-metil-FH₄, sendo que esta quando formada não pode ser reoxidada e por isso tende a se acumular na célula. A recepção das unidades de carbono pela molécula de FH₄ ocorre durante o catabolismo e/ou interconversão de aminoácidos (SMITH et al. 2007).

As fontes de carbono que são utilizadas no metabolismo do carbono-1 são inúmeras. A principal reação enzimática de transferência do carbono em seres humanos ocorre durante a conversão reversível de serina em glicina. Nesse caso, o grupo de hidroximetil da molécula de serina é aceito pela molécula FH₄, resultando em glicina e N^{5,10}-metileno-FH₄. Esta molécula é utilizada para a metilação do componente desoxitimidina (dTMP) da molécula do ácido desoxirribonucleico (DNA), através da monofosfato de

desoxiuridina (dUMP). Essa reação é dependente da vitamina B6 (SELHUB 2002).

Outra reação que contribui na transferência de unidades de carbono à molécula de FH_4 ocorre durante a degradação de histidina em glutamato. A desaminação da histidina produz a molécula de N-formiminoglutamato (FIGLU). A união do grupo formimino do FIGLU ao FH_4 forma a molécula de N^5 -formimino- FH_4 e libera o aminoácido glutamato (BOLLHEIMER et al. 2005).

Outra forma de recepção de unidades de carbono pelo FH_4 ocorre durante o catabolismo do aminoácido triptofano. A N-formil-quinurenina é formada durante a oxidação do triptofano, na via das quinureninas (BOLLHEIMER et al. 2005). O formato reage com o FH_4 e forma N^{10} -formil- FH_4 , molécula esta que posteriormente fornecerá os carbonos 2 e 8 para biossíntese de purinas (SMITH et al. 2007).

Como citado anteriormente, a maior parte do folato dos alimentos está em sua forma reduzida, como FH_4 , as quais são muito instáveis quimicamente (SCOTT 1999). Antes de serem absorvidos no terço proximal do intestino delgado, esses poliglutamatos são degradados em monoglutamatos através de enzimas localizadas na membrana da borda em escova do jejuno conhecida como pteroilpoliglutamato hidrolases, retirando assim os resíduos de glutamato da molécula do FH_4 . Primeiramente, o FH_4 é convertido em diidrofolato e posteriormente em folato, sendo que essas etapas são dependentes da enzima diidrofolato-redutase. O transporte dos monoglutamatos até os enterócitos é realizado por enzimas membranares

do folato e pela enzima transportadora de folato reduzido 1 (HAYASHI et al. 2007).

No interior dos enterócitos o folato é convertido principalmente em 5-MTHF, que através da veia porta chega ao fígado e parte dele é estocado. Alguns monoglutamatos são reconvertidos em poliglutamatos e utilizados em outras reações no organismo. Uma quantidade maior de folato vai até a bile onde é reabsorvida. Em menor quantidade, parte do folato é degradada e eliminada pela urina (SMITH et al. 2007).

Apesar da variação dos teores de folato nos alimentos, as hortaliças espinafre, brócolis e tomate são consideradas como alimentos fontes dessa vitamina (LIMA et al. 2003). Além disso, no Brasil e nos países onde alguns alimentos são fortificados, estes são fontes importantes de ácido fólico (Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA 2002).

O folato, por ser uma vitamina envolvida em múltiplas reações bioquímicas, exerce um papel fundamental na oncogênese, principalmente por sua ação na metilação do DNA e na síntese de purinas e pirimidinas (BAILEY 2003). Para a transferência de carbonos, o folato é requerido e sua ação tem sido estudada no desenvolvimento de tumores (HAMID et al. 2009).

O folato é responsável pela síntese da S-adenosilmetionina (SAM) a qual exerce um papel fundamental na doação do grupamento metil em 80% das reações celulares, permitindo assim a metilação do DNA. Isso ocorre devido ao metabolismo do ácido fólico. O FH₄ é convertido em N^{5,10}-metileno-FH₄. Este sofre ação da enzima 5,10 metilenotetrahidrofolato

redutase (MTHFR) sendo convertido em 5-MTHF, forma de folato mais presente no plasma e substrato responsável pela conversão da homocisteína em metionina. A metionina é posteriormente metabolizada à SAM, a qual será responsável pela metilação do DNA (SHARP e LITTLE 2004).

Esse mecanismo ocorre através da ação da enzima DNA metiltransferase, e, é essencial para a regulação normal da expressão gênica. Entretanto, anormalidades de metilação do DNA, do tipo hipometilação ou hipermetilação, são importantes na gênese de tumores e são encontradas freqüentemente na presença de células neoplásicas (KULIS e ESTELLER 2010; OLIVEIRA et al. 2010).

A deficiência na ação da enzima MTHFR pode levar à diminuição do 5-MTHF. Como resultado há hipometilação genômica e favorecimento da gênese tumoral (LITTLE et al. 2003). Porém, segundo ROSENBERG et al. (2002), a hipometilação não ocorrerá se a ingestão alimentar de ácido fólico for adequada, o que acarreta em um aumento dos grupamentos metila para a manutenção da estabilidade genômica. Todavia os estudos ainda são contraditórios (LITTLE et al. 2003).

Tem sido observado um aumento significativo na incidência de adenomas pré-malignos em pacientes com ingestão alimentar e níveis séricos reduzidos em ácido fólico. Segundo estudo citado por GIOVANNUCCI (2003), mulheres com história familiar de CCR e risco aumentado para o desenvolvimento desse tipo de tumor, poderiam ter diminuído esse risco com a ingestão adequada de ácido fólico e

suplementação dietética. Isso porque níveis baixos de folato estão relacionados tanto à incorporação errônea de uracil ao DNA e aumento da quebra de cromossomos, como ao favorecimento da hipometilação do DNA.

Entretanto, estudos epidemiológicos realizados com animais e citado por WEI et al. (2010), relataram associação nula ou positiva entre suplementação de folato e recorrência de adenomas.

Os dados contraditórios dos estudos podem ser entendidos pelo duplo papel do ácido fólico na molécula de DNA. Em primeiro lugar a deficiência de ácido fólico na mucosa intestinal normal pode levar à instabilidade do DNA e incorporação do uracil na molécula de DNA, e, portanto, a ingestão alimentar adequada em folato pode agir como um agente protetor contra a carcinogênese em neoplasias de cólon e reto. Entretanto, quando há uma lesão pré-neoplásica e, conseqüentemente, intensa divisão celular, a deficiência de folato pode atuar como na quimioterapia. Assim, o ácido fólico pode atuar como substrato para o crescimento e replicação tumoral, aumentando a chances da evolução da doença (WEI et al. 2010; LEE e CHAN 2011).

1.3.2 Vitaminas B2, B6 E B12

A vitamina B2, é uma vitamina hidrossolúvel, isolada pela primeira vez em 1879 no soro do leite. Essa vitamina engloba três compostos: riboflavina livre, flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e flavina adenina mononucleotídeo (FMN) (POWERS 2003). A maior parte da vitamina B2 presente nos alimentos está na forma de FAD. A riboflavina livre é composta por uma

molécula de isoaloxazina com uma cadeia lateral de ribitol e está presente em pequena quantidade nos alimentos. Além disso, uma pequena parte pode ser encontrada como FMN nos alimentos (HOEY et al. 2009).

Suas formas biologicamente ativas mais importantes são FAD e FMN. Estas formas funcionam como carregadores de elétrons em várias reações redox essenciais para o funcionamento das células aeróbicas (POWERS 2003).

A vitamina B2 atua também na remetilação da homocisteína em metionina juntamente com a vitamina B12 e o folato. Além disso, a molécula de FAD atua como cofator de enzimas, como a MTHFR e a piridoxina fosfato oxidase, a qual é responsável por converter a vitamina B6 da dieta na sua forma ativa de piridoxal 5-fosfato (PLP) (HOEY et al. 2009).

As moléculas de FAD e FMN ingeridas através da alimentação estão ligadas a proteínas. No estômago, a presença de ácido promove a liberação dessas coenzimas (TEIXEIRA NETO e SILVA 2003). A ação das fosfatases não específicas presentes na membrana da borda em escova dos enterócitos permite a hidrólise das coenzimas em riboflavina livre. As riboflavinas livres então são absorvidas, principalmente, no terço proximal do intestino delgado na forma livre ou como pirofosfato. Dentro dos enterócitos a riboflavina livre é convertida em FMN através da flavoquinase citosólica em uma reação de fosforilação dependente de adenosina trifosfato (ATP). Posteriormente, a FMN é convertida em FAD através da FAD sintetase. Após sua absorção a vitamina B2 chega ao fígado pelo sistema porta. A vitamina B2 pode ser armazenada no fígado, coração, rins e baço e sua

excreção ocorre principalmente pelos rins na forma de riboflavina livre (POWERS 2003). Essa vitamina pode ser encontrada no leite e seus derivados, folhas verdes, ovos e carnes (TEIXEIRA NETO e SILVA 2003).

A vitamina B6, pode ser encontrada no organismo em seis diferentes formas, podendo ser interconvertidas durante algumas reações enzimáticas no metabolismo humano. As diferentes formas da vitamina B6 são: piridoxal, piridoxamina, piridoxina, PLP, piridoxamina 5-fosfato (PMP) e piridoxina 5-fosfato (PNP) (NATERA et al. 2012).

A forma ativa dessa vitamina é a PLP e funciona como cofator de enzimas que estão envolvidas principalmente no metabolismo de aminoácidos (TANAKA et al. 2005). Uma das funções da vitamina B6 é o seu papel fundamental no metabolismo dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 (MCNULTY et al. 2008).

Além disso, como dito anteriormente a metionina, depois de formada, é convertida em SAM, através da enzima metionina adenosiltransferase, a qual é um importante doador de metila. A S-adenosilhomocisteína (SAH), subproduto da SAM, é posteriormente hidrolisada em adenosina e homocisteína. Essa reação é catalisada pela enzima adenosilhomocisteína hidrolase (BLOM e SMULDERS 2011).

Após a produção de homocisteína esta molécula segue por duas vias metabólicas: remetilação e a transulfuração. Durante a remetilação, em todos os tecidos humanos, a metionina sintase dependente de vitamina B12, utiliza a 5-MTHF como doador do grupamento metil, e a converte em metionina. Outra via de remetilação, que ocorre no fígado, é através da

betaína. Durante a transulfuração, a molécula de homocisteína reage com a serina, de forma irreversível, através da cistationa- β -sintase dependente da vitamina B6, e é produzida a cistationa. Esta molécula por sua vez, através da cistationina- γ -liase, é hidrolisada em cisteína e α -cetobutirato (BLOM e SMULDERS 2011). Esta, quando em excesso pode ser oxidada em taurina e sulfatos inorgânicos, ou ser excretada na urina (SELHUB 1999; PERLA-KAJÁN 2007; SELHUB 2008).

Antes de ser absorvida, a vitamina B6 sofre hidrólise de suas formas fosforiladas através da fosfatase alcalina no lúmen intestinal. Após a sua absorção, a vitamina B6 pode ser fosforilada novamente, entretanto suas formas não fosforiladas são as mais encontradas fora da membrana intestinal (LEKLEM 2003). Ao chegar no fígado as ações de algumas enzimas são essenciais para o metabolismo da vitamina B6. A enzima piridoxalquinase é responsável pela fosforilação das formas não fosforiladas. Já a enzima flavina mononucleotídeo oxidase converte as moléculas PNP e PMP em PLP. Além disso, a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e a FAD podem transformar o piridoxal em ácido 4-piridóxico. As principais fontes de vitamina B6 são o levedo de trigo, fígado bovino, carne de porco, banana, espinafre e tubérculos (TEIXEIRA NETO e SILVA 2003).

A cobalamina, também conhecida como vitamina B12, é uma vitamina hidrossolúvel composta por um anel tetrapirrólico com uma molécula de cobalto no centro. Além disso, possui um ligante inferior 5,6-dimetilbenzimidazol e um grupo ribofuranosil-fosfato (SCOTT 1999).

A vitamina B12 apresenta-se em diferentes formas no organismo devido a variedade de ligantes que pode conter. A enzima metionina sintase dependente de cobalamina está envolvida na metilação da homocisteína para a produção de metionina (MCNULTY et al. 2008; GRUBER et al. 2011).

A cobalamina também possui papel fundamental na isomerização de L-metilmalonil-CoA para succinil-CoA, através da enzima metilmalonil-coA mutase que é dependente da 5'-deoxiadenosilcobalamina. Essa vitamina B12 é caracterizada pela presença de S-deoxiadenosina ligada a molécula de cobalto. Outras duas formas enzimáticas existem na natureza, a hidroxocobalamina, na qual uma molécula hidroxil se liga ao cobalto, e a aquocobalamina que possui a água agregada ao cobalto (SCOTT 1999).

A metilcobalamina é a forma mais encontrada no soro e a 5'-deoxiadenosilcobalamina a forma predominante encontrada no citosol (KLEE 2000). A cianocobalamina é a forma de vitamina B12 encontrada nos suplementos alimentares e nos alimentos fortificados. Essa forma possui em sua constituição uma molécula de cianeto ligado ao cobalto (SCOTT 1999).

A vitamina B12 é encontrada nos alimentos ligada a proteínas. Ao chegar ao estômago a presença de ácido clorídrico, produzido pelas células parietais, age hidrolizando a ligação da cobalamina com a proteína. As vitaminas livres, ainda no estômago, ligam-se as haptocorrinas, e formam um complexo para a não desnaturação química (HERRMANN et al. 2003). Após isso, ocorre a lise desse complexo por proteases pancreáticas no intestino delgado e a ligação da vitamina B12 ao fator intrínseco, molécula essa produzida pelas células parietais no estômago. A ligação da vitamina

B12 ao fator intrínseco permite a não degradação da vitamina através das enzimas proteolíticas no intestino e a ligação da vitamina à receptores específicos nos enterócitos do íleo terminal para a sua posterior absorção (AFMAN et al. 2001). Após a absorção, a cobalamina é ligada e transportada pelas transcobalaminas na corrente sanguínea e estocada no fígado (SMITH et al. 2007). A vitamina B12 não é produzida no organismo e por isso deve ser ingerida através da alimentação. É encontrada na carne vermelha, rins bovinos, fígado, ovos, peixes, leite e derivados (TEIXEIRA NETO e SILVA 2003).

1.3.3 Colina e Betaína

A colina e a betaína são consideradas aminas quaternárias e estão envolvidas no metabolismo lipídico e no ciclo do carbono-1 dependente de folato. Além disso, estudos em animais e em humanos mostram suas relações com o desenvolvimento de doenças não transmissíveis. A colina é encontrada no organismo na forma de fosfolípideo, sendo que, em tecidos mamários, 95% desses fosfolídeos estão como fosfatidilcolina. Os demais 5% são encontrados como acetilcolina, fosfocolina, glicerofosfocolina e citidina 5-difosfocolina. A fosfatidilcolina é sintetizada a partir da molécula de fosfatidiletanolamina. Essa reação é catalisada pela fosfatidiletanolamina N-metiltransferase e consome 3 moléculas de SAM. Como resultado, para cada molécula de fosfatidilcolina formada geram-se 3 moléculas de SAH. Desse modo, a síntese de fosfatidilcolina exerce um papel fundamental nas

reações de transmetilação dependentes de SAM e, conseqüentemente, na geração de homocisteína (UELAND 2011).

No rim e no fígado, o metabolismo da molécula de colina ocorre em 2 etapas. A primeira é caracterizada pela oxidação da colina em betaína aldeído através da colina desidrogenase. Na mitocôndria ou no citoplasma, a segunda etapa ocorre quando a betaína aldeído é oxidada em betaína pela enzima betaína aldeído desidrogenase. Uma das funções da betaína é agir como doador de metil na reação da conversão de homocisteína em metionina a qual é catalisada pela betaína homocisteína metiltransferase (UELAND et al. 2005).

A remetilação da homocisteína também é catalisada pela metionina sintetase a qual requer a doação do grupo metil da molécula de 5-MTHF e a vitamina B12 como cofator. Durante a privação de colina diminui-se a quantidade de betaína e, conseqüentemente, é necessária uma quantidade maior de folato devido ao aumento na utilização de 5-MTHF na remetilação da homocisteína. Do mesmo modo, quando há uma privação de folato, aumentam-se as necessidades de colina já que são utilizados em maior quantidade os grupos metil da colina e da betaína. Por esses motivos, colina e betaína também são considerados importantes doadores de grupos metil (UELAND 2011).

1.3.4 Álcool e CCR

A ingestão de álcool e a ocorrência de CCR tem sido muito estudada. Alguns trabalhos tem demonstrado uma associação positiva entre CCR e a ingestão de álcool (PELUCCHI et al. 2011; CHO et al. 2012; KIM et al. 2012; ZHAO et al. 2012).

O álcool tem sido apontado como um importante antagonista do folato, interferindo no metabolismo do carbono-1 mediado pelo folato, diminuindo sua absorção e aumentando sua excreção (KIM et al. 2012). Além disso, o etanol interfere diretamente no metabolismo da vitamina B6 (TEIXEIRA NETO e SILVA 2003).

Após a ingestão de bebida alcóolica, o etanol é absorvido, principalmente, na mucosa gástrica e na porção proximal do intestino delgado (CRABB et al. 2004). Uma pequena quantidade do etanol é excretado e o restante é oxidado no fígado. A principal via de metabolização do etanol é dada através da veia porta. Ao chegar no fígado, o etanol é convertido em acetaldeído com a ação da enzima álcool desidrogenase. Usualmente, ainda no fígado, a enzima aldeído desidrogenase (ALDH) faz a conversão rapidamente do acetaldeído em acetato e água, que por sua vez serão eliminados através de várias reações enzimáticas sequenciais (BRENNAN et al. 2004).

Entretanto, algumas situações são capazes de promover o acúmulo de acetaldeído, como por exemplo a baixa atividade enzimática da ALDH, particularmente de sua variante ALDH2 com conseqüente, a menor oxidação do acetaldeído. Assim, pode haver o acúmulo desse metabólito o qual está

envolvido na quebra da molécula de DNA e na indução da carcinogênese (LI et al. 2011).

CHO et al. (2012) demonstraram em seu estudo que uma ingestão elevada de álcool, principalmente acima de 30 gramas (g) por dia, estava associada com o aumento no risco de desenvolvimento do CCR, sendo que essa relação aumentava quando havia alguém na família com esse mesmo tumor.

Recentemente, uma meta-análise envolvendo 27 estudos de coorte e 34 casos controle mostrou uma elevação no risco para CCR em indivíduos com ingestão moderada de álcool (12,6 a 49,9 g/dia) e alta ingestão de álcool (maior de 50 g/dia) quando comparado com pessoas que não ingeriam bebida alcóolica (ZHAO et al. 2012).

Segundo alguns trabalhos, a população oriental possui uma maior prevalência na alteração da enzima de ALDH (MIZOUE et al. 2006; OZE et al. 2009). Um trabalho realizado com 8 estudos de coorte em 5 países e com ocidentais demonstrou um aumento de 20% no risco de desenvolvimento de CCR em indivíduos que consumiam 45 g/dia de álcool (CHO et al. 2004). Em contrapartida, outros 3 estudos realizados com a população oriental indicou um risco bem superior aos encontrados nos estudos com indivíduos ocidentais, sendo o risco relativo de 2.7 (SHIMIZU et al. 2003), 2.1 (OTANI et al. 2003) e 2.4 (WAKAI et al. 2005) para o consumo de 37, 47 e 69 g/dia de álcool, respectivamente. Assim, a população oriental parece ser mais suscetível aos danos provocados pelo consumo de álcool, uma vez que acumula com mais facilidade moléculas de acetaldeído. Entretanto é

importante ressaltar que fatores alimentares podem interferir no CCR, como por exemplo a baixa ingestão de frutas e verduras por indivíduos que ingerem bebida alcóolica (MIZOUE et al. 2006).

1.4 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação do consumo alimentar tem sido estudada com o objetivo de relacionar a alimentação com doenças crônicas não transmissíveis. Dentre os métodos de avaliação do consumo dietético, o recordatório alimentar de 24 horas (R24h), o registro alimentar estimado e o questionário de frequência alimentar (QFA), são os mais utilizados (MENEZES et al 2011).

O QFA é um método de avaliação do consumo alimentar caracterizado por apresentar uma lista de alimentos predefinidos e a frequência de consumo de cada alimento em número de vezes por dia, semana, mês e ano (CADE et al. 2002; FISBERG et al. 2009). Já o questionário quantitativo de frequência alimentar, além de apresentar os alimentos e a frequência de consumo, possui uma coluna referente à porção consumida (FISBERG et al. 2005).

O QFA é utilizado na maioria dos estudos epidemiológicos de larga escala (SUBAR 2004). Porém, sabe-se que qualquer método de avaliação dietética apresenta erros inerentes à técnica empregada e que nenhuma medida da dieta permite estimar a ingestão verdadeira de um grupo de indivíduos (LIMA et al. 2002; FONSECA et al. 2003).

O QFA, por exemplo, é de difícil aplicação devido a sua extensão e complexidade, depende da memória do entrevistado, é de baixa especificidade podendo não listar alimentos que o indivíduo consome na sua dieta habitual (FISBERG et al. 2009). Além disso, após a coleta de dados se tem a dificuldade em converter os alimentos ingeridos em quantidades exatas de nutrientes (CARROLL et al. 1997). Se a lista de alimentos contida no QFA for extensa a entrevista pode torna-se cansativa aos entrevistados e se curta, pode não avaliar adequadamente a ingestão dietética do indivíduo (MENEZES et al. 2011). Entretanto, esse inquérito alimentar tem como vantagem o baixo custo e a melhor avaliação das variações de consumo alimentar do dia a dia por apresentar um período maior de tempo (FISBERG et al. 2009). Além disso, pode ser adaptável à população estudada e exige menor treinamento do entrevistador (MENEZES et al. 2011).

Outro método para a avaliação do consumo alimentar é o R24h. Segundo FISBERG et al. (2005), as vantagens de utilização do R24h incluem o baixo custo, pode ser aplicado em qualquer idade e em analfabetos e a possibilidade de descrever melhor os hábitos alimentares, levando em consideração as diferenças culturais. Além disso, os R24h permitem uma avaliação da dieta atual e estimam a ingestão habitual se, aplicados mais de uma vez, no mesmo indivíduo. Entretanto, como no QFA, a qualidade do R24h depende da memória do entrevistado. A variabilidade intrapessoal e interpessoal também deve ser levada em consideração e, por esse motivo, um único R24h não é capaz de identificar a ingestão alimentar de um indivíduo (FISBERG et al. 2005).

A avaliação do consumo alimentar está predisposta a erros que podem interferir nos resultados dos estudos. Esses erros podem acontecer devido as alterações do consumo alimentar e a sub ou super-estimação da ingestão dietética (BEATON 1994). Assim, devido aos erros que esse inquérito pode apresentar, estratégias durante a análise dos QFA vêm sendo utilizadas (KYNAST-WOLF et al. 2002).

A calibração é uma metodologia que pode ser empregada e é caracterizada por determinar a correlação entre duas escalas de medida. Ela pode ser obtida através de modelos de regressão linear que utilizam um método de referência supostamente livre de erros (FERRARI et al. 2008). Tem como objetivo converter os resultados obtidos no QFA em valores mais próximos do consumo real (KYNAST-WOLF et al. 2002) e, por isso, é utilizada em estudos epidemiológicos que aplicam o QFA para avaliação do consumo alimentar (CARROLL et al. 1997; ARAUJO et al. 2008). Comumente, como método de referência pode-se utilizar R24h ou outros registros alimentares, inquéritos estes que supostamente se aproximam mais adequadamente do valor real da ingestão alimentar do indivíduo (KAAKS e RIBOLI 1997). Com o estudo de calibração estimam-se as inclinações das retas de regressão (β) criadas para os nutrientes, sendo esse valor de β usado como fator de calibração para os valores do QFA (CARROLL et al. 1997; ARAUJO et al. 2008).

Após a avaliação do consumo alimentar é possível verificar a adequação ou não de um determinado nutriente utilizando tabelas disponíveis para esses fins. As *Dietary Reference Intakes* (DRIs) são tabelas

com valores de referências para a ingestão de nutrientes e foram desenvolvidas inicialmente para a avaliação do consumo alimentar de indivíduos americanos e canadenses saudáveis. Entretanto, hoje são amplamente utilizadas nos estudos brasileiros. São compostas por quatro conceitos que englobam: *Recommended Dietary Allowance* (RDA), *Adequate Intake* (AI), *Estimated Average Requirement* (EAR) e *Tolerable Upper Intake Level* (UL) (SLATER et al. 2004).

A RDA, ou Ingestão Dietética Recomendada, é a recomendação nutricional de ingestão diária utilizada para atender a necessidade de nutrientes em quase 100% dos indivíduos saudáveis e é calculada através da EAR somada a dois desvios-padrão. Já a AI, ou Ingestão Adequada, é utilizada quando não há valores de EAR e RDA, e é determinada a partir de estudos experimentais, levantamentos ou aproximações da média de ingestão de um determinado nutriente por um grupo de indivíduos saudáveis. O UL, ou Nível Superior Tolerável de Ingestão, é caracterizado pelo valor mais alto do nível de ingestão habitual de um determinado nutriente que possivelmente não proporciona riscos de efeitos adversos à saúde em quase todos os indivíduos de um dado estágio de vida ou sexo (FISBERG et al. 2005).

A EAR, ou Necessidade Média Estimada, é o nível de ingestão diária do nutriente estimado para suprir às necessidades nutricionais de metade da população de indivíduos saudáveis em um dado estágio de vida e sexo e, provêm de estudos mais criteriosos (PADOVANI et al. 2006). Para a melhor estimativa das necessidades de um grupo têm sido utilizados os valores da

EAR devido ao fato de não se conhecer as necessidades reais dos indivíduos que estão sendo avaliados (SLATER et al. 2004).

2 JUSTIFICATIVA

A etiologia do CCR é complexa. Em relação aos fatores dietéticos estudos têm demonstrado o efeito protetor do folato, a vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, colina, betaína e metionina contra o desenvolvimento tumoral. Entretanto trabalhos recentes apontam o folato, que possui papel chave no ciclo do carbono-1, como um importante substrato para a progressão tumoral quando já há uma lesão pré-neoplásica estabelecida. Nesse sentido, o conhecimento acerca do consumo alimentar desses nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1 em pacientes com adenocarcinoma colorretal pré-tratamento são de suma importância, pois um consumo irregular desses nutrientes podem interferir de maneira negativa no tratamento dos pacientes com esse tipo de tumor.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ingestão de folato e nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1 em pacientes pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na região Sudeste do Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a ingestão dietética com os dados não calibrados e calibrados de energia, carboidratos, proteínas e lipídeos, folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, colina, betaína, metionina e álcool;
- Determinar a ingestão de suplementação com ácido fólico;
- Comparar os valores brutos e calibrados encontrados no QFA;
- Determinar os níveis séricos de folato e comparar com os valores de ingestão dietética bruta e calibrada de folato;
- Determinar a relação entre a ingestão de etanol e os níveis séricos de folato;
- Verificar possíveis associações entre os níveis séricos de folato com os demais nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1;

- Averiguar a relação entre ingestão bruta e calibrada de folato com variáveis sociodemográficas e clínicas;
- Estimar a prevalência de inadequação de ingestão bruta e calibrada de folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 e colina.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal com coleta prospectiva de dados.

4.2 CASUÍSTICA

A população do presente estudo foi recrutada consecutivamente, a partir da admissão de casos novos de pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de cólon e reto no Núcleo de Tumores Colorretais do Hospital AC Camargo, no período de Maio de 2011 à Maio de 2012.

4.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon ou reto, admitidos no Departamento de Cirurgia Pélvica - Núcleo de Tumores Colorretais do Hospital A.C. Camargo, em qualquer estágio da doença, com indicação de intervenção cirúrgica sobre o sítio primário;
- Pacientes portadores de lesões adenomatosas com indicação de intervenção cirúrgica.

4.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes previamente submetidos à cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia para tumor colorretal;
- Pacientes com tumores de cólon ou reto recidivado;
- Tratamento prévio com quimioterapia para outra neoplasia nos últimos 3 meses;
- Pacientes que durante a entrevista não apresentaram condições clínicas e/ou compreensão durante o preenchimento dos questionários;
- Pacientes que não aceitaram e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2.3 Fluxo dos Pacientes

A coleta de dados foi baseada no fluxo de casos novos de pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia Pélvica do Hospital AC Camargo. Os pacientes admitidos no hospital, após diagnóstico confirmado de adenocarcinoma colorretal em consulta médica, foram encaminhados para a pesquisa no ambulatório do Núcleo de Tumores Colorretais. Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão do estudo eram convidados a participar do trabalho. Primeiramente foi aplicado o questionário de Avaliação Clínica (Anexo 1). Após essa primeira avaliação os pacientes eram questionados quanto à alimentação habitual. A pesquisadora era responsável por aplicar o QFA (Anexo 2), ainda no ambulatório de Cirurgia Pélvica. Caso não fosse possível a avaliação no ambulatório, o paciente era

entrevistado no pré-operatório, durante a internação hospitalar. Com os dados obtidos no QFA foi possível calcular a dieta habitual bruta de cada paciente. Após esse cálculo foi realizado a calibração desses valores brutos.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente, sob o nº 1542/11 (Anexo 3 e 4).

4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O questionário de Avaliação Clínica (Anexo 1) compreende de perguntas relacionadas a questões sociodemográficas, história pessoal e familiar de câncer, patologias associadas, hábitos de estilo de vida e ingestão de suplementos de ácido fólico. Para o presente trabalho foram utilizadas as seguintes variáveis: sexo, idade, cor, nível de escolaridade, localização do tumor e estadiamento clínico-patológico. No total, foram 195 pacientes avaliados.

Em relação ao estadiamento clínico-patológico, o sistema aqui utilizado foi baseado no *Cancer Staging Manual* publicado pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (EDGE et al. 2010).

4.5 AVALIAÇÃO DIETÉTICA

Foi realizada a avaliação dietética do álcool, folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, colina, betaína, metionina, energia, carboidrato, proteína e lipídeo a partir dos valores obtidos nos QFA. Dos 195 pacientes que participaram do estudo, 189 foram avaliados quanto a sua ingestão dietética, sendo que 169 pacientes apresentavam a ingestão de folato provenientes apenas da dieta e 20 pacientes utilizavam suplementos com ácido fólico.

4.5.1 Questionário de Frequência Alimentar

Para a avaliação do consumo alimentar do álcool, folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, colina, betaína, metionina, energia, carboidrato, proteína e lipídeo foi utilizado o QFA validado por LAMEZA (2010), no estudo “Validação de questionário de frequência alimentar para pacientes tratados de câncer colorretal” (Anexo 2). As porções desse questionário foram elaboradas baseadas no consumo habitual de residentes do município de São Paulo. O instrumento foi desenvolvido com base no R24h de 1477 adultos, resultando em um questionário com 67 itens alimentares. Após a validação para pacientes com tumores colorretais o questionário passou a conter 110 itens alimentares (LAMEZA 2010). Todos os questionários foram aplicados pela pesquisadora.

Durante o preenchimento do QFA era solicitado ao paciente que o mesmo lembrasse a frequência de consumo de cada alimento no último ano

(de 1 a 10 vezes por dia, semana, mês ou ano) e o tamanho da porção (pequena, média ou grande).

Para a tabulação dos dados, a porção selecionada de cada alimento foi multiplicada pela frequência de consumo e dividida pelo número de dias (1, 7, 30 ou 365 dias). Depois disso, esses valores foram convertidos em valores de energia e nutrientes através do *software Nutrition Data System for Research-NDSR* (Nutrition Coordinating Center 2007) que utiliza dados da tabela norte-americana do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (United States Department of Agriculture-USDA 2011) e é composto por 18.000 alimentos e preparações, 130 nutrientes e outros compostos alimentares.

Assim, obteve-se um banco de dados com os valores dos nutrientes de interesse referentes a um dia de dieta de cada participante, sendo esses valores, considerados como o consumo alimentar habitual bruto.

Em relação ao folato dietético foram considerados primeiramente, os valores separados do folato natural e folato sintético. Os valores de folato sintético da dieta foram corrigidos considerando a fortificação mandatória de farinhas de trigo e milho (150 µg de ácido fólico/100 g de farinha) que foi implementada no Brasil desde 2004 (ANVISA 2002).

Além disso, foram consideradas as diferenças na quantidade de adição de ácido fólico nos alimentos fortificados no Brasil, de 150 µg/100 g de farinha, e dos Estados Unidos da América (EUA), de 140 µg/100 g de farinha. Após essas correções foram calculados os valores do equivalente dietético de folato (DFE), levando em consideração as diferenças da

biodisponibilidade do folato presente naturalmente nos alimentos e o ácido fólico fortificado nos alimentos (1 µg de folato sintético = 1.7 µg de folato) (SUITOR e BAILEY 2000). As correções em relação ao folato estão descritas abaixo:

$\text{Folato sintético corrigido } (\mu\text{g}) = (150/140) \times \text{Quantidade de folato sintético presente no alimento fortificado em } \mu\text{g}$
--

$\text{DFE } (\mu\text{g}) = \text{Quantidade de folato natural presente nos alimentos em } \mu\text{g} + (1.7 \times \text{Quantidade de folato sintético corrigido presente no alimento fortificado em } \mu\text{g})$
--

Além dos valores de DFE da dieta, foram considerados os valores de ácido fólico ingerido através de suplementação (folato sintético do suplemento). A partir desse valor, foi calculado o DFE do suplemento, considerando-se que a cada 1 µg de ácido fólico como suplemento, com o estômago vazio, oferece 2.0 µg de DFE (DRI 1998). Com a soma do DFE da dieta e DFE do suplemento, foi calculado o DFE total. No total, 20 pacientes utilizavam suplementos com ácido fólico.

4.5.2 Calibração dos Dados Dietéticos

Os dados brutos do QFA foram submetidos à calibração com o objetivo de reduzir os vieses induzidos pelos erros inerentes às medidas de avaliação do consumo alimentar.

Para a calibração foram utilizados os três R24h (n= 270) e o segundo QFA (n=90) coletados no estudo de LAMEZA (2010). Os QFA e os R24h também foram convertidos em valores de energia e nutrientes de acordo com a tabela norte-americana do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA 2011), tornando as informações nutricionais mais fidedignas. Os valores de folato dos R24h e do segundo QFA foram ajustados conforme descrito no item 3.5.1.

Os R24h foram utilizados como método de referência. Entretanto, a ingestão habitual calculada pela média de poucos dias pode levar a resultados errôneos devido a grande variabilidade no consumo alimentar. Por esse motivo, os valores encontrados nesses recordatórios foram ajustados pelo *Multiple Source Method* (MSM Program 2012). Esta é uma técnica estatística, desenvolvida para estimar a ingestão habitual de nutrientes. Para esse procedimento utilizam-se pelo menos dois R24h, calculando primeiro a ingestão dietética de indivíduos, e, construindo por fim a distribuição populacional com base nos dados individuais (HAUBROCK et al. 2011; HARTTIG et al. 2011).

Esses dados foram submetidos à regressão linear, estimando as inclinações das retas (β_1) geradas para energia e cada um dos nutrientes. O valor de β_1 foi utilizado como fator de calibração para os dados do QFA do presente estudo.

4.6 DETERMINAÇÃO DO FOLATO SÉRICO

Amostras de 10 ml sangue dos pacientes em 4 horas de jejum foram coletadas, por punção venosa, no pré-operatório. Para os pacientes candidatos a tratamento neoadjuvante, foram colhidas amostras de sangue periférico antes da radioquimioterapia.

Para obtenção do soro foi utilizada a centrifugação. Como já bem descrito por PUFULETE et al. (2003), para análise da concentração sérica de ácido fólico foi utilizada a técnica de imunensaio enzimático competitivo. Dos 195 pacientes que participaram do estudo, 161 realizaram o exame de ácido fólico sérico.

4.7 VARIÁVEIS CLÍNICAS DE CONTROLE

- Sexo
- Idade
- Nível de escolaridade
- Cor
- Localização do tumor primário ao diagnóstico
- Estadiamento clínico-patológico ao diagnóstico.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita através do *software* Stata (STATACORP 2007). O nível de significância considerado nas análises foi de 5%.

4.8.1 Estatística Descritiva

Para a estatística descritiva das variáveis sexo, cor, grau de escolaridade, localização do tumor e estadiamento clínico-patológico foram calculadas frequências absolutas e relativas. Já na descrição das variáveis dietéticas e do folato sérico, foram calculadas a média, mediana, desvio-padrão, valores máximos e mínimos.

Em relação ao folato, a avaliação das médias, desvio-padrão, mínimo e máximo dos valores brutos e calibrados, os pacientes foram divididos em 3 grupos: população total de pacientes (n= 189), pacientes com ingestão de folato apenas através da dieta (n= 169) e pacientes com ingestão de folato a partir da dieta e suplementação (n= 20). Dos 189 pacientes que foram avaliados quanto a ingestão de folato, 156 pacientes realizaram o exame de ácido fólico sérico.

4.8.2 Estatística Inferencial

A CALIBRAÇÃO

Em relação aos dados dietéticos, obtidos a partir do QFA, foi realizada a calibração dos valores. Para isso, primeiramente, foi verificada a distribuição das variáveis dietéticas do R24h e QFA do estudo de LAMEZA

(2010) através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Como os nutrientes apresentaram assimetria as variáveis foram convertidas em logaritmo natural.

Partindo do pressuposto de que os erros aleatórios presentes na medida do R24h são independentes dos presentes no QFA e que existe uma relação linear entre os valores obtidos por meio do QFA e os obtidos do R24h, foi estimado o nível de ingestão de energia e dos nutrientes preditos pelo R24h (método de referência e variável dependente) em relação à medida do QFA (variável independente), a partir do método de calibração por regressão linear simples, tendo R24h como variável dependente e QFA como variável independente (ROSNER et al. 1989; KAAKS e RIBOLI 1997):

$$R24h = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1(QFA) \quad (1)$$

O $\hat{\beta}_1$, que é a inclinação da reta estimada pela análise de regressão, é chamado de coeficiente de calibração. Os dados do QFA deste estudo foram calibrados com as equações estimadas pelas análises de regressão geradas com os dados do estudo de LAMEZA (2010). Após o procedimento de calibração foi verificada a presença de *outliers* através do gráfico de box-plot. Desse modo, dos 195 indivíduos avaliados no presente trabalho, 6 foram excluídos da avaliação dietética, resultando em um total de 189 pacientes que foram incluídos durante as análises dietéticas. As médias geométricas e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram calculados para os dados do QFA antes e após a calibração, assim como

para os R24h deatenuados. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para identificar diferenças entre as médias dos R24h e QFA bruto e calibrado.

B DEMAIS ANÁLISES

Foi aplicado o teste de Shapiro Wilk para a avaliação da distribuição de normalidade dos dados. A variável idade teve uma distribuição normal. As demais variáveis apresentaram assimetria, sendo, portanto utilizados testes não-paramétricos no presente trabalho.

A idade foi categorizada para a análise estatística inferencial, sendo o ponto de corte considerado igual ao valor de sua mediana, ou seja, de 61 anos. A cor foi dividida em amarela, branca e parda/negra. O grau de escolaridade foi agrupado em 3 grupos: até ensino fundamental completo, ensino médio/superior incompleto e superior completo/ Pós-graduação. Em relação ao estadiamento clínico-patológico, não foi possível avaliar o estadiamento de 3 pacientes, resultando 192 pacientes avaliados, os quais foram agrupados em 2 grupos: estadiamentos I e II, III e IV.

Foram feitas as médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA brutos, QFA calibrados e R24h (estudo de LAMEZA 2010). Para avaliar as diferenças entre as medianas desses nutrientes foi utilizado o Teste de Mann-Whitney.

O Teste de Spearman foi utilizado para verificar a correlação entre o folato sérico e as variáveis dietéticas brutas e calibradas. Para essa análise foram incluídos 156 pacientes com apenas dieta e 17 pacientes que ingeriam suplementação de ácido fólico.

Para a comparação das medianas dos valores de folato dietético e sérico com o sexo e idade foi utilizado Teste de Mann-Whitney. Já para a comparação entre os valores dietéticos de folato e sérico com as demais variáveis sociodemográficas (cor e grau de escolaridade) e clínicas (localização do tumor e estadiamento clínico-patológico) foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis.

Também foi realizada a comparação entre a prevalência de ingestão de dieta e de dieta associada à suplementação segundo as características sociodemográficas e clínicas. Para essa comparação com as variáveis sexo e estadiamento, foi utilizado o Teste de qui-quadrado de Pearson, e o Teste exato de Fisher para as variáveis cor, grau de escolaridade, localização do tumor e estadiamento.

Além disso, foi aplicado o Teste de Mann-Whitney para a comparação da mediana da ingestão de folato provenientes da dieta e da dieta associada à suplementação.

Para a avaliação da prevalência de inadequação de folato, os pacientes foram divididos em 2 grupos. O primeiro grupo era composto pelos pacientes que ingeriam esse nutriente apenas proveniente da dieta (n= 169) e o segundo grupo pertencia aos pacientes que ingeriam folato através da dieta e de suplementação (n= 20).

Para os pacientes com apenas dieta foram utilizados os valores de corte da EAR (320 µg/dia) e UL (1000 µg/dia), conforme as equações abaixo (FISBERG et al. 2005):

$$\text{Pacientes com ingestão abaixo da EAR} = \text{EAR} - \text{Média} / \text{Desvio-padrão}$$
$$\text{Pacientes com ingestão acima da UL} = (\text{Média} - \text{UL} / \text{Desvio-padrão}) - 100$$

Já para os pacientes com dieta associada à suplementação de ácido fólico (n=20), os indivíduos foram tratados individualmente. Nesse caso foi avaliado se havia algum paciente com ingestão alimentar abaixo dos pontos de corte da RDA (400 µg/dia). Para a ingestão acima da UL, foi realizada uma interpretação qualitativa, calculando-se o percentual de pacientes acima ou abaixo da UL (Dietary Reference Intakes-DRI 1998; FISBERG et al. 2007).

As prevalências de inadequação, dos valores brutos e ajustados de vitamina B2, vitamina B6 e vitamina B12, foram realizadas também a partir do ponto de corte da EAR a qual estabelece a proporção de indivíduos com ingestão de cada nutriente abaixo do seu valor de referência (DRI 2000). Para esse cálculo foram utilizadas a média e o desvio-padrão de cada nutriente, conforme a equação abaixo:

Pacientes com ingestão abaixo da EAR = $EAR - Média / Desvio-padrão$

Os valores de EAR considerados foram (DRI 1998):

- Vitamina B2: 1.1 mg/d para o sexo masculino e 0.9 mg/d para o sexo feminino;
- Vitamina B6: 1.1 mg/d para indivíduos com até 50 anos, 1.4 mg/d para o sexo masculino a partir de 51 anos e 1.3 mg/d para o sexo feminino a partir de 51 anos;
- Vitamina B12: 2.0 µg/d.

Em relação à colina, como não existem recomendações da EAR foram considerados os valores da AI a qual estabelece 550 mg/d para o sexo masculino e 425 mg/d para o sexo feminino (DRI 1998).

A prevalência de inadequação da betaína e metionina não foram calculadas, já que não existem recomendações de ingestão segundo as DRI.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 195 pacientes no presente estudo. A mediana da idade foi de 61 anos (IQ_{25-75%}: 53 – 71 anos). Em relação ao sexo e a escolaridade dos pacientes a frequência foi semelhante. Dos 195 pacientes entrevistados 94 (48.21%) eram do sexo feminino e 101 (51.79%) do sexo masculino (Tabela 1).

Já quando avaliada a escolaridade dos pacientes 63 (32.31%) apresentavam até ensino fundamental completo, 59 (30.26%) ensino médio/Superior incompleto e 73 (37.44%) superior completo/ Pós-graduação. Identificou-se a predominância da cor branca (70.26%) seguida da cor amarela (17.95%) e cor parda/negra (11.79%). As características sócio-demográficas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal segundo as características sociodemográficas.

Características sociodemográficas	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Sexo		
Feminino	94	48.21
Masculino	101	51.79
Cor		
Amarela	35	17.95
Branca	137	70.26
Parda/Negra	23	11.79
Grau de escolaridade		
Até ensino fundamental completo	63	32.31
Ensino médio/Superior incompleto	59	30.26
Superior completo/ Pós-graduação	73	37.44
Total	195	100

Em relação à localização do tumor houve uma frequência maior nos tumores de cólon (66.67%). Em relação ao estadiamento clínico-patológico, 50.77% dos pacientes enquadravam-se nos estadiamentos I e II e 47.69% nos estadiamentos III e IV. As características clínicas estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal segundo as características clínicas.

Características clínicas	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Localização do tumor		
Cólon	130	66.67
Reto	65	33.33
Estadiamento clínico-patológico		
Não avaliável	3	1.54
I e II	99	50.77
III e IV	93	47.69
Total	195	100

Dos 195 pacientes entrevistados, 189 foram incluídos na análise dietética. A Tabela 3 apresenta os valores das médias, desvios-padrão, valores mínimo e máximo dos nutrientes provenientes do QFA bruto. A Tabela 4 apresenta os valores das médias, desvios-padrão, mínimo e máximo dos mesmos nutrientes, porém provenientes do QFA calibrado. Observa-se uma diminuição do desvio-padrão quando os nutrientes foram calibrados.

Tabela 3 - Média, DP, mínimo e máximo de nutrientes provenientes do QFA bruto de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

Nutrientes	Média	DP	Mínimo	Máximo
QFA bruto (n= 189)				
Energia (Kcal)	3144.58	1119.22	1120.72	6312.25
Gordura (g)	103.35	40.29	38.48	242.95
Carboidrato (g)	434.48	208.84	69.28	1280.54
Proteína (g)	122.31	50.06	50.29	304.53
Álcool (g)	8.41	21.90	0	214.99
Vitamina B2 (mg)	2.46	0.89	0.78	5.46
Vitamina B6 (mg)	2.95	1.70	0.78	12.28
Vitamina B12 (µg)	7.75	3.90	1.38	22.14
Metionina (g)	2.71	1.22	1.02	7.22
Folato natural (µg)	376.18	167.80	95.59	1075.83
Folato sintético (µg)	146.61	90.52	10.77	549.99
DFE dieta ¹ (µg)	625.43	257.29	116.26	1584.56
Colina (mg)	449.85	184.52	178.73	1140.15
Betaína (mg)	255.58	198.69	23.98	1692.13

QFA - Questionário de frequência alimentar

DP - Desvio-padrão

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

Tabela 4 - Média, DP, mínimo e máximo de nutrientes provenientes do QFA calibrado de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

Nutrientes	Média	DP	Mínimo	Máximo
QFA calibrado (n= 189)				
Energia (Kcal)	1766.32	171.13	1351.4	2160.68
Gordura (g)	68.46	8.92	49.6	93.22
Carboidrato (g)	204.79	20.54	140.09	263.48
Proteína (g)	79.33	6.60	66.56	97.49
Álcool (g)	0.41	0.41	0	2.42
Vitamina B2 (mg)	1.55	0.09	1.29	1.79
Vitamina B6 (mg)	1.51	0.22	1.02	2.41
Vitamina B12 (µg)	4.40	0.81	2.37	6.71
Metionina (g)	1.81	0.19	1.43	2.37
Folato natural (µg)	215.65	24.60	151.51	291.54
Folato sintético (µg)	76.86	12.70	40.23	112.61
DFE dieta ¹ (µg)	361.25	13.58	311.79	396.00
Colina (mg)	284.54	25.22	233.95	356.02
Betaína (mg)	130.63	9.50	100.38	167.31

QFA - Questionário de frequência alimentar

DP - Desvio-padrão

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

A Tabela 5 apresenta as médias, desvio-padrão, mínimo e máximo da ingestão de folato provenientes do QFA bruto e calibrado e da dosagem de folato sérico. Dos 189 pacientes analisados, 169 (89.42%) pacientes apresentavam ingestão de folato apenas através da dieta e 20 (10.58%) pacientes ingeriam folato também através de suplementos dietéticos.

Tabela 5 - Estatística descritiva da ingestão dietética e níveis séricos de folato de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

Folato	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
População Total					
DFE dieta ¹ bruto (µg)	189	625.43	257.29	116.26	1584.56
DFE dieta ¹ calibrado (µg)	189	361.25	13.58	311.79	396.00
População apenas com dieta					
DFE dieta ¹ bruto (µg)	169	619.99	249.07	176.23	1557.67
DFE dieta ¹ calibrado (µg)	169	361.10	13.09	323.89	395.38
População com dieta + suplemento					
DFE dieta ¹ bruto (µg)	20	671.42	322.52	116.26	1584.56
DFE dieta ¹ calibrado (µg)	20	362.50	17.50	311.79	396.00
DFE suplemento ² (µg)	20	3374.20	5513.71	200.00	20000.00
DFE total ³ bruto (µg)	20	4045.63	5620.96	757.73	21079.60
DFE total ³ calibrado (µg)	20	3736.70	5516.29	567.49	20382.30
Folato sérico (ng/ml)	156	12.26	5.73	1.30	25.00

DFE - Equivalente Dietético de Folato

DP - Desvio-padrão

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

²DFE suplemento = folato sintético do suplemento x 2

³DFE total = DFE dieta + DFE suplemento

A calibração dos dados de ingestão dos nutrientes está apresentada na Tabela 6. Os coeficientes de calibração variaram entre 0.09 para o DFE da dieta e 0.40 para o álcool. O poder dos modelos (R^2 a) variou entre 0.01 para DFE dieta e betaína e 0.20 para a vitamina B12.

Tabela 6 - Coeficientes de calibração dos nutrientes avaliados e os modelos de regressão linear simples considerados para a calibração dos dados do QFA de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

Nutrientes	Regressão linear simples	β_0	p	R ² a
	β_1 (IC95%) em log			
Energia (Kcal)	0.27 (0.14 - 0.39)	5.30	0.00*	0.16
Gordura (g)	0.34 (0.18 - 0.49)	2.65	0.00*	0.17
Carboidrato (g)	0.21 (0.11 - 0.32)	4.02	0.00*	0.14
Proteína (g)	0.21 (0.09 - 0.32)	3.36	0.00*	0.11
Álcool (g)	0.40 (0.20 - 0.59)	-1.26	0.00*	0.17
Vitamina B2 (mg)	0.16 (0.59 - 0.27)	0.30	0.00*	0.08
Vitamina B6 (mg)	0.31 (0.08 - 0.53)	0.10	0.00*	0.06
Vitamina B12 (µg)	0.37 (0.22 - 0.52)	0.74	0.00*	0.20
Metionina (g)	0.25 (0.13 - 0.37)	0.35	0.00*	0.16
Folato natural (µg)	0.27 (0.15 - 0.38)	3.78	0.00*	0.19
Folato sintético (µg)	0.26 (0.05 - 0.46)	3.07	0.01*	0.05
DFE dieta ¹ (µg)	0.09 (-0.02 - 0.20)	5.30	0.12	0.01
Colina (mg)	0.22 (0.11 - 0.33)	4.28	0.00*	0.15
Betaína (mg)	0.12 (-0.03 - 0.27)	4.22	0.12	0.01

QFA - Questionário de frequência alimentar

Log - Logaritmo natural

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

* p<0.05

As Tabelas 7, 8 e 9 apresentam as médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA brutos e dos R24h, QFA calibrados e dos R24h e QFA brutos e dos QFA calibrados, respectivamente. Para todos os nutrientes, os valores obtidos no QFA bruto estavam maiores em relação aos valores do R24h.

Comparando os dados do R24h obtidos por LAMEZA (2010) com os dados do QFA bruto deste estudo as médias são significativamente diferentes ($p < 0.00$) para todos os nutrientes. O mesmo ocorre quando foram comparados os valores do QFA bruto aos valores do QFA calibrado ($p < 0.00$). Entretanto, quando analisada, na Tabela 8, a comparação dos dados do QFA calibrado com os valores do R24h, as médias são estatisticamente iguais para os nutrientes carboidrato, vitamina B2, vitamina B6, folato natural, folato sintético, DFE dieta e betaína.

Nota-se que, com a calibração dos dados, houve uma diminuição da variação na ingestão dietética, evidenciada pela redução dos intervalos de confiança e do desvio-padrão.

Tabela 7 – Médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA brutos e dos R24h.

Nutrientes	QFA bruto (n=189)				R24h** (n= 90)				p
	Média geométrica (IC95%)	Mediana	P5	P95	Média geométrica (IC95%)	Mediana	P5	P95	
Energia (Kcal)	2953.32 (2805.28 - 3109.17)	2959.56	1640.80	5253.00	1773.33 (1746.56 - 1800.51)	1609.12	1223.05	2347.66	0.00*
Gordura (g)	96.23 (91.14 - 101.60)	94.92	50.46	174.77	68.58 (67.23 - 69.97)	62.24	37.60	94.01	0.00*
Carboidrato (g)	390.86 (365.65 - 417.80)	376.96	169.76	844.83	205.17 (202.10 - 208.29)	200.66	138.90	274.05	0.00*
Proteína (g)	113.26 (107.09 - 119.78)	112.20	60.63	217.31	79.56 (78.54 - 80.58)	73.58	54.36	103.47	0.00*
Álcool (g)	0.82 (0.58 - 1.18)	0.68	0.02	40.82	0.26 (0.22 - 0.30)	0.11	0.00	19.96	0.00*
Vitamina B2 (mg)	2.30 (2.18 - 2.42)	2.31	1.16	4.14	1.56 (1.54 - 1.57)	1.52	1.07	2.02	0.00*
Vitamina B6 (mg)	2.63 (2.46 - 2.81)	2.62	1.30	6.58	1.50 (1.47 - 1.54)	1.39	0.90	2.70	0.00*
Vitamina B12 (µg)	6.87 (6.40 - 7.38)	6.88	3.01	16.12	4.38 (4.26 - 4.51)	3.97	1.64	6.73	0.00*
Metionina (g)	2.47 (2.32 - 2.62)	2.46	1.19	5.06	1.81 (1.78 - 1.84)	1.64	1.17	2.45	0.00*
Folato natural (µg)	344.42 (324.22 - 365.88)	346.29	169.76	662.70	215.68 (212.03 - 219.39)	216.22	153.79	323.29	0.00*
Folato sintético (µg)	120.95 (109.98 - 133.01)	130.40	40.59	323.72	76.59 (74.63 - 78.60)	83.75	20.84	156.54	0.00*
DFE dieta ¹ (µg)	576.33 (543.14 - 611.54)	589.11	283.53	1152.10	362.01 (359.90 - 364.14)	362.22	258.55	497.80	0.00*
Colina (mg)	416.87 (394.30 - 440.73)	411.59	226.59	829.36	285.28 (281.44 - 289.18)	273.15	195.38	405.05	0.00*
Betaína (mg)	210.74 (193.38 - 229.65)	201.57	79.88	594.87	130.80 (129.38 - 132.23)	136.76	61.64	255.71	0.00*

**R24h - Recordatório de 24 horas obtido por LAMEZA (2010)

QFA - Questionário de frequência alimentar

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

* p<0.05

Tabela 8 – Médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA calibrados e dos R24h.

Nutrientes	QFA calibrado (n=189)				R24h** (n= 90)				p
	Média geométrica (IC95%)	Mediana	P5	P95	Média geométrica (IC95%)	Mediana	P5	P95	
Energia (Kcal)	1758.05 (1733.68 - 1782.77)	1759.06	1498.77	2055.57	1773.33 (1746.56 - 1800.51)	1609.12	1223.05	2347.66	0.00*
Gordura (g)	67.89 (66.63 - 69.16)	67.57	54.42	83.27	68.58 (67.23 - 69.97)	62.24	37.60	94.01	0.00*
Carboidrato (g)	203.77 (200.85 - 206.73)	202.17	170.10	240.78	205.17 (202.10 - 208.29)	200.66	138.90	274.05	0.13
Proteína (g)	79.06 (78.12 - 80.00)	78.90	69.25	90.76	79.56 (78.54 - 80.58)	73.58	54.36	103.47	0.00*
Álcool (g)	0.26 (0.22 - 0.30)	0.24	0.05	1.24	0.26 (0.22 - 0.30)	0.11	0.00	19.96	0.00*
Vitamina B2 (mg)	1.55 (1.54 - 1.56)	1.55	1.38	1.71	1.56 (1.54 - 1.57)	1.52	1.07	2.02	0.23
Vitamina B6 (mg)	1.49 (1.46 - 1.52)	1.49	1.20	1.99	1.50 (1.47 - 1.54)	1.39	0.90	2.70	0.05
Vitamina B12 (µg)	4.32 (4.21 - 4.44)	4.33	3.17	5.96	4.38 (4.26 - 4.51)	3.97	1.64	6.73	0.01*
Metionina (g)	1.80 (1.77 - 1.83)	1.80	1.49	2.16	1.81 (1.78 - 1.84)	1.64	1.17	2.45	0.00*
Folato natural (µg)	214.27 (210.79 - 217.80)	214.58	176.96	255.74	215.68 (212.03 - 219.39)	216.22	153.79	323.29	0.90
Folato sintético (µg)	75.76 (73.90 - 77.67)	77.27	56.94	98.03	76.59 (74.63 - 78.60)	83.75	20.84	156.54	0.10
DFE dieta ¹ (µg)	360.99 (359.04 - 362.96)	361.72	338.30	384.62	362.01 (359.90 - 364.14)	362.22	258.55	497.80	0.94
Colina (mg)	283.44 (279.89 - 287.04)	282.63	246.87	331.25	285.28 (281.44 - 289.18)	273.15	195.38	405.05	0.00*
Betaína (mg)	130.30 (128.96 - 131.65)	129.60	115.98	147.58	130.80 (129.38 - 132.23)	136.76	61.64	255.71	0.48

**R24h - Recordatório de 24 horas obtido por LAMEZA (2010)

QFA - Questionário de frequência alimentar

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

* p<0.05

Tabela 9 – Médias geométricas, IC95%, medianas, P5 e P95 dos valores dos QFA brutos e dos QFA calibrados de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

Nutrientes	QFA bruto (n=189)				QFA calibrado (n= 189)				p
	Média geométrica (IC95%)	Mediana	P5	P95	Média geométrica (IC95%)	Mediana	P5	P95	
Energia (Kcal)	2953.32 (2805.28 - 3109.17)	2959.56	1640.80	5253.00	1758.05 (1733.68 - 1782.77)	1759.06	1498.77	2055.57	0.00*
Gordura (g)	96.23 (91.14 - 101.60)	94.92	50.46	174.77	67.89 (66.63 - 69.16)	67.57	54.42	83.27	0.00*
Carboidrato (g)	390.86 (365.65 - 417.80)	376.96	169.76	844.83	203.77 (200.85 - 206.73)	202.17	170.10	240.78	0.00*
Proteína (g)	113.26 (107.09 - 119.78)	112.20	60.63	217.31	79.06 (78.12 - 80.00)	78.90	69.25	90.76	0.00*
Álcool (g)	0.82 (0.58 - 1.18)	0.68	0.02	40.82	0.26 (0.22 - 0.30)	0.24	0.05	1.24	0.00*
Vitamina B2 (mg)	2.30 (2.18 - 2.42)	2.31	1.16	4.14	1.55 (1.54 - 1.56)	1.55	1.38	1.71	0.00*
Vitamina B6 (mg)	2.63 (2.46 - 2.81)	2.62	1.30	6.58	1.49 (1.46 - 1.52)	1.49	1.20	1.99	0.00*
Vitamina B12 (µg)	6.87 (6.40 - 7.38)	6.88	3.01	16.12	4.32 (4.21 - 4.44)	4.33	3.17	5.96	0.00*
Metionina (g)	2.47 (2.32 - 2.62)	2.46	1.19	5.06	1.80 (1.77 - 1.83)	1.80	1.49	2.16	0.00*
Folato natural (µg)	344.42 (324.22 - 365.88)	346.29	169.76	662.70	214.27 (210.79 - 217.80)	214.58	176.96	255.74	0.00*
Folato sintético (µg)	120.95 (109.98 - 133.01)	130.40	40.59	323.72	75.76 (73.90 - 77.67)	77.27	56.94	98.03	0.00*
DFE dieta ¹ (µg)	576.33 (543.14 - 611.54)	589.11	283.53	1152.10	360.99 (359.04 - 362.96)	361.72	338.30	384.62	0.00*
Colina (mg)	416.87 (394.30 - 440.73)	411.59	226.59	829.36	283.44 (279.89 - 287.04)	282.63	246.87	331.25	0.00*
Betaína (mg)	210.74 (193.38 - 229.65)	201.57	79.88	594.87	130.30 (128.96 - 131.65)	129.60	115.98	147.58	0.00*

QFA - Questionário de frequência alimentar

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

* p<0.05

Dos 195 pacientes entrevistados, 161 realizaram a dosagem sérica de folato. A média do folato sérico encontrada foi de 10.89 ng/ml. Quando comparados os valores de mediana do folato sérico segundo as variáveis sociodemográficas, houve diferença significativa ($p=0.00$) entre o sexo feminino (12.95 ng/ml) e masculino (10.10 ng/ml).

Além disso, os pacientes com idade inferior a 61 anos apresentaram uma mediana de folato sérico significativamente menor quando comparados com o grupo de pacientes com idade ≥ 61 anos (10.45 *versus* 11.60 ng/ml), com um valor de $p=0.04$. O folato sérico não apresentou diferença significativa em relação à cor e ao grau de escolaridade (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação da mediana de folato sérico segundo características sociodemográficas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	Folato sérico (ng/ml)		
	(n=161)		
	N	Mediana	p
Sexo			
Feminino	78	12.95	0.00*
Masculino	83	10.10	
Idade			
< 61 anos	76	10.45	0.04*
≥ 61 anos	85	11.60	
Cor			
Amarela	28	10.85	0.41
Branca	112	11.40	
Parda/Negra	21	10.30	
Grau de escolaridade			
Até ensino fundamental completo	51	12.00	0.20
Ensino médio/Superior incompleto	49	10.60	
Superior completo/ Pós-graduação	61	11.00	

* $p<0.05$

A Tabela 11 mostra a comparação da mediana do folato sérico segundo as características clínicas. Nesse caso, dos 161 pacientes que realizaram o exame de folato sérico, foi possível realizar o estadiamento de 160 pacientes. Não foram encontradas associações entre o folato sérico e as características clínicas.

Tabela 11 - Comparação da mediana do folato sérico segundo características clínicas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	Folato sérico (ng/ml)		
	N	Mediana	p
Localização do tumor (n= 161)			
Cólon	110	11.20	0.85
Reto	51	10.80	
Estadiamento (n= 160)			
I e II	83	12.00	0.16
III e IV	77	10.60	

Para avaliar a correlação entre os valores de ingestão de folato com a dosagem de folato sérico foi utilizado o teste de correlação de Spearman conforme a Tabela 12. Dos 189 pacientes que foram incluídos na análise dietética, 156 realizaram a dosagem sérica de folato. Já em relação aos 20 pacientes que ingeriam suplementação de ácido fólico, 17 realizaram o folato sérico. Observa-se uma correlação moderada entre a ingestão de folato sintético do suplemento e os níveis de folato sérico. A mesma correlação moderada foi observada entre os valores de DFE suplemento e o folato

sérico, ambos com diferença significativa ($p=0.02$).

Houve uma correlação regular entre os valores de DFE total calibrado e a dosagem de folato sérico, porém com um valor de $p=0.06$. Assim, supondo que não haja correlação entre as duas variáveis, há probabilidade de 6% da correlação observada ($\rho=0.45$) ser explicada pelo acaso (Tabela 12).

Tabela 12 - Coeficiente de correlação de Spearman do folato sérico com as demais variáveis de folato de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	Folato sérico (ng/ml)		
	N	rho	p
DFE dieta ¹ bruto (μg)	156	0.05	0.53
DFE dieta ¹ calibrado (μg)	156	0.05	0.53
Folato sintético do suplemento	17	0.54	0.02*
DFE suplemento ² (μg)	17	0.54	0.02*
DFE total bruto ³ (μg)	17	0.40	0.10
DFE total calibrado ³ (μg)	17	0.45	0.06

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE suplemento = folato sintético do suplemento x 2

²DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

³DFE total = DFE dieta + DFE suplemento

* $p<0.05$

A Tabela 13 mostra a correlação entre a dosagem de folato sérico com os demais nutrientes. Não houve correlação entre essas variáveis.

Tabela 13 - Coeficiente de correlação de Spearman do folato sérico com as variáveis dietéticas brutas e calibradas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

		Folato sérico (ng/ml)	
		(n= 156)	
		rho	p
Vitamina B2 (mg)	Bruto	0.06	0.42
	Calibrado	0.06	0.42
Vitamina B6 (mg)	Bruto	0.09	0.25
	Calibrado	0.09	0.25
Vitamina B12 (µg)	Bruto	-0.05	0.52
	Calibrado	-0.05	0.52
Metionina (g)	Bruto	-0.05	0.48
	Calibrado	-0.05	0.48
Colina (mg)	Bruto	0.02	0.80
	Calibrado	0.02	0.80
Betaína (mg)	Bruto	-0.04	0.60
	Calibrado	-0.04	0.60
Álcool (g)	Bruto	-0.12	0.10
	Calibrado	-0.13	0.08

Em relação à ingestão de folato dietético e segundo as características sociodemográficas, a Tabela 14 apresenta a comparação da mediana do DFE da dieta bruto e DFE da dieta calibrado. Houve diferença significativa entre o valor da mediana do DFE da dieta bruto e o DFE da dieta calibrado quando comparados os sexos, cors e grau de escolaridade dos pacientes.

As mulheres apresentaram uma ingestão menor de DFE quando comparado com os homens, sendo a mediana do DFE da dieta bruto das mulheres e dos homens de 537.09 µg e 610.29 µg, respectivamente (p=0.03). O mesmo valor de p foi encontrado na comparação da mediana de DFE da dieta calibrado entre as mulheres (358.67 µg) e os homens (362.89 µg).

A ingestão dietética de DFE bruto e calibrado foi maior entre as cores parda/negra, seguida das cores branca e amarela. A diferença foi significativa entre as cores amarela e branca e entre as cores amarela e parda/negra ($p=0.03$).

Em relação ao grau de escolaridade, os pacientes com até ensino fundamental completo apresentaram uma ingestão de DFE da dieta bruto e calibrado maiores que os de nível superior completo/pós-graduação, sendo essa diferença significativa ($p=0.01$). Os valores de DFE dieta bruto e calibrado não apresentaram diferença significativa em relação à idade.

Tabela 14 - Comparação da mediana do DFE da dieta bruto e DFE da dieta calibrado segundo características sociodemográficas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	DFE dieta ¹ bruto (μ g) (n=189)			DFE dieta ¹ calibrado (μ g) (n=189)		
	N	Mediana	P	N	Mediana	p
Sexo						
Feminino	93	537.09	0.03*	93	358.67	0.03*
Masculino	96	610.29		96	362.89	
Idade						
< 61 anos	86	615.20	0.17	86	363.15	0.17
\geq 61 anos	103	560.96		103	360.10	
Cor						
Amarela ^a	35	495.93	0.03* ^{ab,ac}	35	356.06	0.03* ^{ab,ac}
Branca ^b	135	591.95		135	361.88	
Parda/Negra ^c	19	620.98		19	363.47	
Grau de escolaridade						
Até ensino fundamental completo ^a	62	633.04	0.01* ^{ac}	62	364.10	0.01* ^{ac}
Ensino médio/Superior incompleto ^b	55	598.83		55	362.26	
Superior completo/ Pós-graduação ^c	72	524.09		72	357.86	

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

* $p<0.05$

Em relação às características clínicas também não foram observadas diferenças significativas nos valores de DFE dieta bruto e DFE dieta calibrado (Tabela 15). Para essa avaliação dos 189 pacientes que foram incluídos na avaliação dietética, 186 foram possíveis realizar o estadiamento clínico-patológico.

Tabela 15 - Comparação da mediana do DFE dieta bruto e DFE dieta calibrado segundo características clínicas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	DFE dieta ¹ bruto			DFE dieta ¹ calibrado		
	(µg)			(µg)		
	N	Mediana	p	N	Mediana	p
Localização do tumor (n=189)						
Cólon	125	584.12	0.42	125	361.44	0.42
Reto	64	610.29		64	362.89	
Estadiamento (n= 186)						
I e II	97	584.70	0.41	97	361.47	0.41
III e IV	89	589.11		89	361.72	

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

Em relação à ingestão de suplementação com ácido fólico, a comparação da mediana de DFE suplemento, DFE total bruto e DFE total calibrado segundo características sociodemográficas estão apresentadas na Tabela 16. A ingestão de DFE suplemento foi significativamente maior entre o sexo feminino (1750.00 µg) em relação ao sexo masculino (440.00 µg). Os valores de DFE suplemento não apresentaram diferença significativa em

relação à idade, cor e grau de escolaridade. O mesmo ocorreu com o DFE total bruto e calibrado, para os quais os valores de mediana não apresentaram diferença significativa em relação às variáveis sociodemográficas.

Tabela 16 - Comparação da mediana de DFE suplemento, DFE total bruto e DFE total calibrado segundo características sociodemográficas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal que utilizavam a suplementação com ácido fólico.

	DFE suplemento ¹ (µg)			DFE total ² bruto (µg)			DFE total ² calibrado (µg)		
	(n=20)			(n=20)			(n=20)		
	N	Mediana	p	N	Mediana	p	N	Mediana	p
Sexo									
Feminino	12	1750.00	0.01*	12	2724.50	0.44	12	2128.77	0.05
Masculino	8	440.00		8	969.77		8	794.31	
Idade									
< 61 anos	3	304.00	0.55	3	900.26	0.63	3	659.87	0.49
≥ 61 anos	17	480.00		17	1069.11		17	837.44	
Cor									
Amarela	6	480.00	0.22	6	984.68	0.16	6	835.98	0.22
Branca	13	480.00		13	997.18		13	831.99	
Parda/Negra	1	20000.00		1	21079.60		1	20382.30	
Grau de escolaridade									
Até ensino fundamental completo	8	8000.00	0.07	8	9150.01	0.06	8	8382.11	0.09
Ensino médio/Superior incompleto	4	480.00		4	956.48		4	834.66	
Superior completo/ Pós-graduação	8	440.00		8	910.92		8	793.44	

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE suplemento = folato sintético do suplemento x 2

²DFE total = DFE dieta + DFE suplemento

A Tabela 17 mostra a comparação da mediana de DFE suplemento, DFE total bruto e DFE total calibrado segundo características clínicas. Como dito anteriormente, dos 189 pacientes avaliados, 10.58% ingeriam suplementação de ácido fólico, sendo que desses, 8.46% tinham câncer em cólon e 2.12% câncer em reto. Houve associação entre o DFE total bruto e calibrado com a localização do tumor. A mediana da ingestão de DFE total bruto dos pacientes com câncer de cólon foi de 1177.18 μg *versus* 845.60 μg dos pacientes com tumor de reto ($p=0.00$). A ingestão de DFE total calibrado também foi maior entre os pacientes com tumor de cólon quando comparado com os indivíduos com tumor retal, sendo a mediana da ingestão de 845.81 μg nos pacientes com tumor de cólon e 702.72 μg nos indivíduos com câncer de reto ($p=0.02$).

Tabela 17 - Comparação da mediana de DFE suplemento, DFE total bruto e DFE total calibrado segundo características clínicas de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal que utilizavam a suplementação com ácido fólico.

	DFE suplemento ¹ (µg)			DFE total ² bruto (µg)			DFE total ² calibrado (µg)		
	(n=20)			(n=20)			(n=20)		
	N	Mediana	p	N	Mediana	p	N	Mediana	p
Localização do tumor									
Cólon	16	480.00	0.06	16	1177.18	0.00*	16	845.81	0.02*
Reto	4	352.00		4	845.60		4	702.72	
Estadiamento									
I e II	12	480.00	0.96	12	1059.72	0.58	12	834.71	0.93
III e IV	8	440.00		8	1005.74		8	799.17	

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE suplemento = folato sintético do suplemento x 2

²DFE total = DFE dieta + DFE suplemento

* p<0.05

A Tabela 18 apresenta a comparação entre a prevalência na ingestão de dieta e de dieta associada à suplementação. Não houve associação entre a prevalência desses grupos quando comparados com as características sociodemográficas e clínicas.

Tabela 18 - Comparação entre a prevalência na ingestão de dieta e de dieta associada à suplementação em pacientes pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal segundo características sociodemográficas e clínicas.

	Dieta		Dieta + Suplemento		p
	N	%	N	%	
Sexo	169		20		
Feminino	81	47.93	12	60.00	0.30
Masculino	88	52.07	8	40.00	
Cor	169		20		
Amarela	29	17.16	6	30.00	0.39
Branca	122	72.19	13	65.00	
Parda/Negra	18	10.65	1	5.00	
Grau de escolaridade	169		20		
Até ensino fundamental completo	54	31.95	8	40.00	0.60
Ensino médio/Superior incompleto	51	30.18	4	20.00	
Superior completo/ Pós-graduação	64	37.87	8	40.00	
Localização do tumor	169		20		
Cólon	109	64.50	16	80.00	0.21
Reto	60	35.50	4	20.00	
Estadiamento	166		20		
I e II	85	51.20	12	60.00	0.45
III e IV	81	48.80	8	40.00	

Em relação à mediana da ingestão de folato provenientes da dieta e da dieta associada à suplementação de pacientes, tanto através do QFA bruto quanto através do QFA calibrado, os pacientes com dieta associada à

suplementação apresentaram um consumo significativamente maior de folato sintético total ($p=0.00$). Esse grupo de pacientes também apresentou um consumo maior de DFE total ($p=0.00$). Em relação ao folato natural, folato sintético da dieta e DFE da dieta não foram observadas diferenças significativas entre os grupos apenas com dieta e dieta associada a suplemento nos QFA brutos e calibrados (Tabela 19).

Tabela 19 - Mediana da ingestão de folato provenientes da dieta e da dieta associada à suplementação de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	Dieta (n= 169)	Dieta + Suplemento (n= 20)	p
QFA bruto			
Folato natural (μg)	346.03	359.54	0.19
Folato sintético da dieta (μg)	127.89	137.19	0.73
Folato sintético do suplemento (μg)	-	240.00	-
Folato sintético total (μg)	127.89	365.18	0.00*
DFE suplemento ¹ (μg)	-	480.00	-
DFE dieta ² (μg)	586.23	619.13	0.53
DFE total ³ (μg)	586.23	1033.14	0.00*
QFA calibrado			
Folato natural (μg)	214.54	216.77	0.19
Folato sintético da dieta (μg)	76.88	78.30	0.73
Folato sintético do suplemento (μg)	-	240.00	-
Folato sintético total (μg)	76.88	312.39	0.00*
DFE suplemento ¹ (μg)	-	480.00	-
DFE dieta ² (μg)	361.56	363.33	0.53
DFE total ³ (μg)	361.56	834.71	0.00*

QFA - Questionário de frequência alimentar

DFE - Equivalente Dietético de Folato

¹DFE suplemento = folato sintético do suplemento x 2

²DFE dieta = folato natural + 1.7 x (folato sintético da dieta)

³DFE total = DFE dieta + DFE suplemento

* $p < 0.05$

Em relação à prevalência de inadequação do folato, dos pacientes com apenas dieta, 11% estavam com ingestão abaixo da EAR segundo o QFA bruto. Entretanto, se considerado o QFA calibrado, apenas 0.1% dos indivíduos possuíam ingestão abaixo da recomendação da EAR. Quando avaliada a prevalência de inadequação acima da UL, 6.06% dos pacientes tinham ingestão dietética de folato acima da UL de acordo com o QFA bruto e, segundo o QFA calibrado, nenhum percentual de inadequação foi encontrado.

Dos pacientes com dieta associada à suplementação de ácido fólico nenhum paciente possuía ingestão inferior aos pontos de corte do RDA. Porém, quando considerados os valores de UL, através de uma interpretação qualitativa da adequação da ingestão de folato considerando que o QFA avalia o consumo usual e corresponderia, portanto, ao inquérito de um grande número de dias, 50% e 35% dos pacientes de acordo com o QFA bruto e calibrado, respectivamente, apresentavam uma ingestão superior ao valor da UL, ou seja, um risco potencial de efeitos adversos.

A prevalência de inadequação das vitaminas B2, B6 e B12 foi realizada por meio dos valores da EAR e está apresentada na Tabela 20. Observa-se uma prevalência maior na inadequação de ingestão da vitamina B6, seguida da vitamina B12 e B2.

Tabela 20 - Prevalência de inadequação na ingestão dietética de Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina B12 de pacientes em pré-tratamento por adenocarcinoma colorretal.

	% abaixo da EAR (n= 189)
QFA bruto	
Vitamina B2	4.00
Vitamina B6	14.86
Vitamina B12	7.00
QFA calibrado	
Vitamina B2	0.00
Vitamina B6	20.18
Vitamina B12	0.10

QFA - Questionário de frequência alimentar

EAR - *Estimated Average Requirement*

Para a avaliação da inadequação de colina foi utilizada uma avaliação qualitativa, considerando que o QFA considera um grande número de dias. Quando avaliados os QFA brutos 22.55% dos pacientes do sexo feminino e 13.76% do sexo masculino apresentavam valores de ingestão de colina acima dos valores preconizados pela AI. Isso indica que a ingestão média desse percentual de indivíduos provavelmente esteja adequada. Porém quando analisados os QFA calibrados nenhum paciente possuía uma ingestão dietética superior a AI, ou seja, a adequação da ingestão não pôde ser determinada.

6 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro trabalho na literatura que apresenta a ingestão dietética de folato e dos nutrientes envolvidos no ciclo de carbono-1 em pacientes pré-tratamento por neoplasias colorretais. Por esse motivo, todos os trabalhos que serão citados no decorrer da discussão, não serão de pacientes em pré-tratamento.

Optou-se por utilizar como método de avaliação do consumo alimentar dos pacientes um QFA que foi validado por LAMEZA (2010) para pacientes com tumores colorretais. Porém, no decorrer do trabalho observou-se a necessidade de se avaliar a prevalência de inadequação do consumo dos nutrientes de interesse. Embora, muitos trabalhos utilizem o QFA para avaliação de prevalência de inadequação (BERTIN et al. 2008; CHENG et al. 2009; DANTAS et al. 2010; THOMSON et al. 2011), sabe-se que o QFA tem como objetivo avaliar a dieta qualitativamente. Entretanto, quando o objetivo é quantificar corretamente os nutrientes ingeridos, o ideal é utilizar métodos de avaliação quantitativos, como o R24h e/ou registros alimentares (FISBERG et al. 2005). Por esse motivo, a fim de adequar os dados deste estudo para a avaliação da prevalência de inadequação do consumo dos nutrientes, foi proposto aplicar a metodologia de calibração nos valores brutos encontrados no QFA, considerando como método de referência o banco de dados dos R24h do estudo de LAMEZA (2010).

O QFA, utilizado na maioria dos estudos epidemiológicos, permite estimar a ingestão alimentar e tem como vantagens o baixo custo, a não

alteração no consumo alimentar do indivíduo e a melhor avaliação nas variações de consumo alimentar do dia-a-dia (FISBERG et al. 2009). Porém, assim como qualquer método de avaliação do consumo alimentar, o QFA também pode apresentar erros aleatórios e sistemáticos ao estimar a alimentação habitual de um indivíduo (JOHANSSON et al. 2002).

A utilização do QFA pode não trazer as estimativas corretas do consumo alimentar habitual devido à dificuldade que o paciente pode ter caso não se lembre do quê e do quanto consumiu de um determinado alimento em um determinado período de tempo, dificuldade em relatar de maneira adequada a frequência e os tamanhos das porções consumidas, e ainda sua ingestão alimentar pode ser influenciada por fatores psicológicos importantes (FREEDMAN et al. 2011b). Como consequência, esse método de avaliação do consumo alimentar, pode apresentar vieses e não refletir corretamente estimativas de riscos relativos em estudos que têm como objetivo avaliar a relação entre dieta e doença (KAAKS e FERRARI 2006; FREEDMAN et al. 2011a).

Na prática clínica acredita-se que a melhor forma de minimizar esses erros é através da comparação desses dados com mais de um R24h, diário alimentar ou até mesmo pesagem dos alimentos, já que não existe um “padrão-ouro” para a avaliação do consumo alimentar habitual (JOHANSSON et al. 2002). Entretanto, em estudos epidemiológicos, o QFA tem sido utilizado frequentemente, e, por esse motivo, torna-se importante validar e calibrar esses dados, principalmente em estudos de coorte prospectivos, a fim de melhorar a estimativa e a interpretação da ingestão

alimentar de um grupo de indivíduos (JOHANSSON et al. 2002; WILLETT 2003).

ROSNER et al. (1989) foram os primeiros a realizar estudos de calibração através de modelos de regressão linear. Nessa metodologia, ocorre a regressão dos dados obtidos em um método de referência supostamente livre de erros, contra os valores obtidos no QFA (KIPNIS et al. 1999). A inclinação da reta de regressão é considerada o coeficiente de calibração. Com a utilização dessa metodologia espera-se diminuir os erros e vieses gerados pela análise do QFA (KYNAST-WOLF et al. 2002).

Estudos que utilizam a metodologia de calibração são escassos, apesar de vários trabalhos apontarem os erros inerentes ao QFA (SUBAR et al. 2003; KIPNIS et al. 2003; WILLETT 2003; FRASER e STRAM 2012). Em contrapartida, segundo FRASER e STRAM (2012), ainda não está totalmente elucidado se a correção, do QFA através da calibração é uma metodologia eficaz quando os alimentos são os objetos de interesse do estudo.

Geralmente, a calibração é indicada em estudos cujos dados apresentam uma distribuição aproximadamente normal. No presente trabalho, os dados dietéticos apresentaram assimetria. Entretanto, quando as variáveis são convertidas em logaritmo natural, parece não ser fundamental o requisito de normalidade (FRASER e STRAM 2012) e, por esse motivo, neste trabalho, os dados dietéticos foram primeiramente convertidos em logaritmo natural.

Não foram encontrados na literatura trabalhos com câncer colorretal que utilizaram a calibração dos dados do QFA. Assim, serão apresentados dados de estudos de calibração cujo público-alvo não são pacientes com tumores colorretais. Os coeficientes de calibração neste trabalho variaram entre 0.09 e 0.40, o que se assemelha aos valores de calibração encontrados no estudo de TEIXEIRA et al. (2010) que teve como objetivo avaliar os fatores de calibração através de regressão linear dos dados do QFA utilizado no Estudo HIM – Brasil, encontrou valores de β_1 entre 0.06 para a gordura total e 0.45 para fibras. Além disso, após regressão linear múltipla os autores encontraram coeficientes de calibração entre 0.03 para a gordura total e 0.45 para fibras.

No presente estudo foi encontrado um coeficiente de calibração baixo para proteínas ($\beta_1 = 0.21$), carboidratos ($\beta_1 = 0.21$) e energia ($\beta_1 = 0.27$), demonstrando a presença de vieses importantes. Em relação à energia, o estudo de TEIXEIRA et al. (2010) encontrou um valor de $\beta_1 = 0.28$. Já no estudo de coorte realizado no norte da Suécia, o qual avaliou a calibração a partir do método de regressão linear de um QFA com 84 itens alimentares, foi observado um valor de $\beta_1 = 0.41$ para o sexo masculino e $\beta_1 = 0.45$ para o sexo feminino (JOHANSSON et al. 2002).

Neste estudo, já para as proteínas, foi observado um resultado muito próximo ao valor de 0.20 encontrado no estudo de SLATER et al. (2007). Esse, que foi o primeiro estudo de calibração realizado no Brasil, utilizou um banco de dados de 79 adolescentes do Município de São Paulo que responderam a um QFA em 1999. Como método de referência foram

utilizados os valores obtidos a partir de pelo menos três R24h. Um outro estudo de corte realizado no norte da Suécia, que avaliou a calibração a partir do método de regressão linear de um QFA com 84 itens alimentares, encontrou um coeficiente de calibração entre 0.30 para a proteína a 0.59 para a vitamina C (JOHANSSON et al. 2002). Já no estudo de TEIXEIRA et al. (2010) o valor de β_1 encontrado para a proteína foi de 0.15.

Em relação aos carboidratos, neste presente estudo, também foi observado um viés considerável, corroborando o estudo de TEIXEIRA et al. (2010) que encontraram um coeficiente de calibração de 0.20, porém diferenciando-se do trabalho de SLATER et al. (2007), que encontraram um valor de 0.41.

A gordura, foi dentre os macronutrientes, o que apresentou maiores coeficientes de calibração. Esse valor diferencia-se daquele encontrado no estudo de SLATER et al. (2007), o qual encontrou um coeficiente de calibração de 0.22 para a gordura, e do estudo de TEIXEIRA et al. (2010) o qual encontrou um valor de β_1 de 0.06 para a gordura total.

Em relação ao DFE dieta o coeficiente de calibração no presente trabalho foi baixo, e assemelhou-se ao estudo de TEIXEIRA et al. (2010) no qual foi obtido um valor de β_1 de 0.28, com um intervalo de 95% de confiança de 0.13 a 0.42.

No presente estudo, os demais nutrientes avaliados apresentaram coeficientes de calibração baixos, sendo os maiores para a vitamina B6 ($\beta_1= 0.31$), B12 ($\beta_1= 0.37$) e álcool ($\beta_1= 0.40$). Não foram encontrados na

literatura trabalhos que avaliaram fatores de calibração para esses micronutrientes.

Para o álcool o coeficiente de calibração foi razoável, sendo o maior coeficiente encontrado no presente estudo. No trabalho de JOHANSSON et al. (2002) o álcool também apresentou o maior coeficiente calibração quando comparado com os demais nutrientes. É importante pontuar que, provavelmente, para a avaliação do consumo de álcool seja mais interessante a utilização de um QFA do que apenas um R24h, já que o QFA engloba além da ingestão diária, a ingestão semanal, mensal e anual.

Os modelos de regressão do DFE dieta e da betaína não apresentaram significância estatística, o que sugere a inviabilização da calibração para esses nutrientes. Apesar de os coeficientes de calibração estarem longe de 1, após a calibração dos dados observou-se uma diminuição no desvio-padrão e no intervalo de confiança, assim como verificado nos estudos de KAAKS et al. (1995), KIPNIS et al. (2002), HOFFMANN et al. (2002), KYNAST-WOLF et al. (2002), SLATER et al. (2007) e VOICI et al. (2008). Segundo KYNAST-WOLF et al. (2002), isso ocorre pois, partindo do pressuposto de que existe uma linearidade entre os valores encontrados no método de referência e o QFA, os valores extremos obtidos são atingidos e tende-se portanto, a diminuir o desvio-padrão (FERRARI et al. 2008). Porém, a calibração por regressão linear não é capaz de aproximar os valores do QFA ao método de referência em nível individual (VOICI et al. 2008).

Segundo ROSNER et al. (1989), o ideal é que as inclinações das retas, ou seja, os fatores de calibração sejam aproximadamente 1, o que reflete que o questionário não possui vieses. Nesse caso, pode-se dizer que a média do consumo alimentar estimado através do QFA equivale à média estimada pelo método de referência. No presente trabalho não foi verificado um valor de coeficiente de calibração próximo do desejado, indicando que o QFA apresentou vieses. A atenuação dos valores de calibração pode ocorrer devido a erros aleatórios que o QFA pode apresentar ou até mesmo pela presença de erros independentes entre os inquéritos alimentares (TEIXEIRA et al. 2010). Assim, mesmo com coeficientes de calibração baixos não se pode afirmar que o QFA não seja capaz de refletir corretamente o consumo alimentar habitual, já que, segundo STÜRMER et al. (2002) e VOICI et al. (2012), a utilização de um método de referência inadequado para a correção do erro de medida pode aumentar ainda mais os vieses piorando assim a avaliação correta do consumo alimentar. Como tentativa de melhorar a avaliação do consumo alimentar, alguns autores sugerem que sejam realizadas outras estratégias, como a utilização de biomarcadores (VOICI et al. 2008; TEIXEIRA et al. 2010).

Nos trabalhos citados para a comparação dos dados até o momento, os coeficientes de calibração foram gerados a partir de R24h e QFA aplicados em cada um dos estudos. Entretanto, neste trabalho, os coeficientes de calibração foram obtidos através do QFA e R24 utilizados no estudo de LAMEZA (2010). Apesar de a população estudada ser composta por pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto, no estudo de LAMEZA

(2010) os pacientes participantes poderiam estar em qualquer fase do tratamento, diferentemente do presente trabalho, para o qual foram recrutados apenas pacientes em pré-tratamento por tumores colorretais.

Sabe-se que após o diagnóstico de câncer o paciente é submetido à terapêutica antitumoral, a qual pode englobar o tratamento cirúrgico, quimioterápico, radioterápico, ou até mesmo a combinação destas modalidades. Essas intervenções podem interferir de maneira direta no estado nutricional do paciente, devido a alterações do paladar, deglutição, ingestão alimentar, digestão e absorção dos nutrientes (MERCADANTE 1996; DEL FABBRO et al. 2011; PACCAGNELLA et al. 2011).

Além disso, segundo CHEN et al. (2011), vários fatores podem levar um indivíduo à desnutrição antes do tratamento cirúrgico para os tumores colorretais. Dentre esses fatores pode-se destacar o tipo de tumor, sua localização e estadiamento. Devido ao estresse causado pelo diagnóstico de câncer ou por seu tratamento, os pacientes podem diminuir a ingestão de alimentos saudáveis ou até mesmo exacerbar o consumo de uma alimentação desequilibrada (PINTO e TRUNZO 2005). Outras mudanças, como aumento do consumo de uma alimentação mais equilibrada também pode ser encontrada nos pacientes com câncer após o diagnóstico. Um estudo brasileiro realizado com 13 indivíduos em uma instituição oncológica mostrou que 84.61% dos pacientes mudaram a ingestão alimentar após o diagnóstico, sendo o aumento no consumo de frutas e verduras e a redução de gorduras e carne vermelha, as modificações mais observadas (ROSA et al. 2011). No câncer de mama, por exemplo, segundo ROCK e DEMARK-

WAHNEFRIED (2002), as mulheres após o diagnóstico tendem a procurar alguma orientação nutricional para realizar regimes alimentares. Ainda em relação ao câncer de mama um estudo revelou que as mulheres após o diagnóstico reduziram o consumo de açúcar, doces, refrigerante, carne vermelha, gordura, margarina e álcool. Nesse mesmo estudo as mulheres aumentaram o consumo de azeite, cereais integrais, frutas, legumes, aves e outros alimentos com baixo teor de gordura (LANDERS et al. 2008).

Por esses motivos, ao utilizar os coeficientes de calibração obtidos com os valores do estudo de LAMEZA (2010), nos dados brutos encontrados no presente estudo, pode ser que essa metodologia proposta não seja tão adequada quanto se além do QFA aplicado tivesse sido aplicado também um R24h. Não foram encontrados na literatura trabalhos que utilizaram a metodologia aqui aplicada.

Quando foram comparados os dados do R24h do estudo de LAMEZA (2010) aos dados do QFA bruto deste trabalho as médias de todos os nutrientes foram significativamente diferentes. Após a calibração dos dados, as médias dos valores de energia, gordura, proteína, álcool, vitamina B12, metionina e colina continuaram sendo significativamente diferentes em relação ao R24h. Já quando avaliadas as médias dos QFA brutos e calibrados todos os valores dos nutrientes foram significativamente diferentes. Isso significa que houve uma aproximação dos dados do QFA deste estudo aos dados do R24h de LAMEZA (2010), considerado como método de referência.

Um trabalho conduzido com 196 pacientes com CCR utilizou um QFA validado para indivíduos portugueses para avaliar alguns nutrientes. A média de ingestão da vitamina B6, vitamina B12, folato, metionina e álcool foi de 2.8 mg/d (dp= 1.06), 14.5 µg/d (dp= 9.1), 401.6 µg/d (dp= 161.9), 2.85 mg/d (dp= 1.28) e 25.17 g/d (dp= 39.8), respectivamente (GUERREIRO et al. 2008), valores que se assemelharam ao presente estudo em relação aos dados brutos de vitamina B6 e metionina e, aos dados calibrados do folato. Já JIANG et al. (2005) que tiveram como objetivo avaliar a relação entre folato, metionina e álcool com um polimorfismo genético, encontraram uma média de ingestão de folato semelhante aos dados brutos encontrados no presente estudo, sendo de 634 µg/d (dp= 307) para os pacientes com câncer de cólon e 638 µg/d (dp= 334) para aqueles com tumores de reto. Nesse mesmo trabalho, em relação aos pacientes com câncer de cólon, a média de ingestão de energia foi de 4260 Kcal/d (dp= 2220) e de metionina de 2047 mg/d (dp= 939). Já em relação aos pacientes com câncer de reto a média de ingestão de energia foi de 4321 Kcal/d (dp= 1669) e de metionina de 2117 mg/d (dp= 801). Outro trabalho realizado com 787 pacientes com tumores colorretais utilizando QFA, encontrou uma média de ingestão de energia de 1588.6 Kcal (dp= 449.5) e 248.1 µg/d (dp= 111.1) de folato. Além disso, desses pacientes 54.5% ingeriam <5 g/d de álcool, 19.1% de 5 a <30 g/d de álcool e 26.4% ingeriam quantidades maiores que 30 g/d (KIM et al. 2012).

Já LASO et al. (2004), que avaliou o consumo alimentar em 246 pacientes com CCR encontrou uma média de ingestão da vitamina B2 de

1.91 mg/d (dp= 0.6), para a vitamina B6 de 1.98 mg/d (dp= 0.5), vitamina B12 de 7.67 mg/d (dp= 4.7), folato de 288.1 µg/d (dp= 89.1) e álcool de 9.94 g/d (dp= 18.4). Estes dados, assemelham-se aos dados brutos encontrados no presente trabalho em relação a vitamina B12 e álcool. AL-GHNANIEM et al. (2007) descreveram em seu estudo uma média de ingestão de álcool de 13g/dia e uma média da ingestão de folato de 289 µg/dia. Já a média de ingestão de folato no estudo de PUFULETE et al. (2003) foi de 304 µg/d. Assim, os quatros últimos estudos citados, PUFULETE et al. (2003), LASO et al. (2004), AL-GHNANIEM et al. (2007) e (KIM et al. 2012), encontraram valores de ingestão de folato menores do que os demonstrados no presente trabalhos.

Uma diferença importante entre o presente trabalho e os estudos anteriores, é que neste trabalho, a ingestão de folato foi avaliada separadamente, sendo considerados os valores provenientes da dieta (DFE dieta), provenientes da suplementação através da fortificação e suplementos (DFE suplemento) e o folato proveniente da dieta somado ao suplemento (DFE total). Foi encontrado apenas um estudo na literatura que considerou esses três tipos de folato. Nesse estudo, STEVENS et al. (2011), sugerem que a melhor forma de avaliar a ingestão de folato é através do DFE total, já que este engloba as diferentes fontes de folato.

Como já discutido anteriormente, devido aos erros que os inquéritos dietéticos podem causar, os marcadores bioquímicos tem sido utilizados a fim de minimizar as possíveis falhas dos questionários (KAAKS et al. 2002). Assim, para melhor compreensão do *status* de folato foram considerados

seus valores de ingestão dietética (alimentação e suplementos) e séricos. Um estudo realizado por TOMITA e CARDOSO (2002) avaliou a ingestão de nutrientes de 200 participantes através do questionário quantitativo de frequência alimentar e recordatório alimentar de 24 horas, não encontrando diferença significativa entre as médias de consumo estimadas pelos dois métodos para o folato.

Entretanto, segundo FISBERG et al. (2005), em função das dificuldades na obtenção de dados relacionados à quantidade de nutrientes ingerida e biodisponível mediante questionários/recordatórios alimentares, fez-se de grande valia a utilização de marcadores bioquímicos que demonstrem de maneira mais fidedigna a quantidade ingerida e a metabolizada de um nutriente, sendo mais sensível e específico quando comparado aos métodos de avaliação de ingestão dietética através de questionários e/ou recordatórios alimentares. Isso ocorre, dentre outros motivos, devido ao marcador bioquímico não ser influenciado por erros durante a metodologia de aplicação bem como não ser dependente da memória do indivíduo. Outra vantagem se diz respeito à biodisponibilidade de nutrientes.

Além disso, com a avaliação bioquímica é possível analisar mais adequadamente o teor de determinado nutriente na dieta total do indivíduo, descartando assim a variabilidade de acordo como a forma de plantio, estocagem e processamento dos alimentos consumidos. Em relação à avaliação bioquímica, os níveis séricos de ácido fólico diminuem após 3 semanas de dieta insuficiente em folacina, enquanto os níveis eritrocitários

podem permanecer dentro dos limites de normalidade por até 17 semanas, quando o estoque hepático estará depletado. O radioimunoensaio e a quimioimunofluorescência têm sido as técnicas mais utilizadas para a quantificação do folato sérico (FISBERG et al. 2005).

BALUZ et al. (2002) enfoca em seu trabalho que o melhor indicador do estado nutricional de folato é a concentração desse nutriente nos eritrócitos. Tem sido controversa a relação entre a medida convencional do folato sérico e seu reflexo na concentração da mucosa colorretal. Como já descrito anteriormente, o baixo *status* de folato em indivíduos saudáveis, avaliado a partir de ingestão dietética ou concentração de ácido fólico sérico, tem sido associado com o aumento do risco de câncer colorretal. Porém, a relação entre a concentração sérica do folato e o risco de câncer em cólon e reto é menos consistente do que a observada entre a ingestão de folato e o risco deste câncer. Isso ocorre porque o efeito do ácido fólico na mucosa intestinal não é proveniente somente do folato sérico, já que a mucosa está sujeita à influência de folato sintetizado intralúmen pela microflora intestinal ou folato proveniente da não absorção do intestino delgado. Atualmente não se conhece o grau normal de concentração de folato na mucosa colônica e qual o limiar desta concentração para o desenvolvimento do câncer de cólon e reto. Os dados desse estudo mostram que a concentração de ácido fólico sérico e dos eritrócitos, em níveis fisiológicos convencionais, são bons indicadores de folato da mucosa (BALUZ et al. 2002).

Ao realizar o exame de folato sérico, foi encontrada, no presente estudo, uma média de 10.89 ng/ml. O trabalho de AL-GHNANIEM et al.

(2007), mostrou uma dosagem sérica média de folato 12.3 ng/ml, ou seja, uma dosagem média maior do que a encontrada no presente estudo. Em contrapartida, alguns estudos demonstraram níveis plasmáticos mais baixos em relação ao presente trabalho, como PUFULETE et al. (2003) que encontraram um folato sérico médio de 5.4 ng/ml e CHANG et al. (2007) uma dosagem de 5.02 ng/ml (dp= 4.43 ng/ml).

A fortificação obrigatória de ácido fólico nos alimentos é provavelmente a ação mais importante no campo da nutrição e saúde pública (ROSENBERG 2005). No Brasil, desde 2004, é obrigatória a fortificação de 150 µg de ácido fólico em farinha de trigo e milho (ANVISA 2002). Além disso, sabe-se que o folato sintético acrescido aos alimentos possui uma biodisponibilidade maior que o folato presente naturalmente nos alimentos (SUITOR e BAILEY 2000). Sabe-se que após a fortificação obrigatória de ácido fólico nos alimentos nos EUA e Canadá, observou-se um aumento significativo nos níveis de folato sérico circulante na população em geral (RAY 2004; PFEIFFER et al. 2007).

Neste estudo foi encontrada uma diferença significativa dos níveis plasmáticos de folato em relação ao sexo e a idade, porém não foram encontrados na literatura trabalhos que avaliaram essa relação. Além disso, ao avaliar a correlação dos níveis séricos de folato com a ingestão de folato, foi encontrada uma diferença significativa em relação ao folato sintético proveniente do suplemento bem como o DFE suplemento. Também, não foram verificados trabalhos que avaliassem a correlação entre a ingestão de suplemento com os níveis plasmáticos de folato.

No presente trabalho também foi avaliada a correlação do folato sérico com os outros nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1 porém não foram encontradas diferenças significativas. Não foi encontrado na literatura estudo que avaliasse essa correlação. Porém, em relação aos dados dietéticos, um estudo realizado por FIGUEIREDO et al. (2008b) demonstrou uma correlação moderada entre a vitamina B2 com a vitamina B6 ($\rho=0.44$) e com o folato ($\rho=0.45$). Já a vitamina B6 apresentou uma correlação moderada com a vitamina B12 ($\rho=0.38$) e com o folato ($\rho=0.48$). A vitamina B12 também apresentou uma correlação moderada com o folato ($\rho=0.34$).

Neste trabalho, os homens ingeriam mais folato bruto e calibrado do que as mulheres, e a diferença foi significativa. Além disso, a cor amarela foi a cor que menos ingeria folato bruto e calibrado. A diferença foi significativa entre as cores amarela e branca e entre as cores amarela e parda/negra. Em relação à escolaridade, os pacientes com até o ensino fundamental completo apresentaram uma ingestão de folato bruto e calibrado significativamente maior que os pacientes com ensino superior completo/pós-graduação. Não foram encontrados na literatura trabalhos que mostrassem a correlação entre a ingestão de folato com essas variáveis aqui citadas.

Quando comparados os valores do QFA bruto com os valores do QFA calibrado, apesar de todas as médias dos nutrientes serem diferentes significativamente, quando realizados os testes estatísticos de correlação entre folato sérico *versus* folatos dietéticos e demais nutrientes, e, folato

dietético *versus* características sociodemográficas e clínicas os valores de p foram iguais. Por esse motivo, sugere-se que, caso o objetivo do estudo seja avaliar a correlação entre as variáveis, não será necessário fazer a calibração dos dados.

A prevalência de inadequação de um determinado nutriente tem sido alvo de interesse entre os pesquisadores já que esse dado permite a elaboração de estratégias na área da saúde, como o planejamento e monitoramento de ações específicas para um grupo de indivíduos (SLATER et al. 2004).

Este estudo é o primeiro a estimar a prevalência de inadequação de ingestão de folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 e colina em pacientes pré-tratamento por CCR. Sabe-se que esses nutrientes fazem parte de inúmeras reações bioquímicas envolvidas no ciclo do carbono-1. A deficiência desse grupo de nutrientes pode levar à diminuição da SAM e a hipometilação do DNA (DAVIS e UTHUS 2004).

Quando analisada a prevalência de inadequação do folato, dos pacientes com apenas dieta, 11% e 0.1% estavam com ingestão abaixo da EAR segundo o QFA bruto e calibrado, respectivamente. Já entre os pacientes com suplementação de ácido fólico nenhum apresentou ingestão inferior aos pontos de corte do RDA.

A ingestão adequada de folato é associada a inúmeros benefícios a saúde, as quais englobam a redução de defeitos do tubo neural, diminuição do risco de doenças cardiovasculares e câncer (ULRICH e POTTER 2006). Entretanto, a baixa ingestão de folato e os níveis diminuídos de folato sérico

vêm sendo associados com o aumento do risco de tumores colorretais (AL-GHNANIEM et al. 2007).

Um dos mecanismos pelos quais a deficiência de folato pode levar ao CCR está relacionado à síntese de purinas e timidilato. Assim, níveis adequados são essenciais para a síntese, estabilidade, integridade e reparo adequado do DNA (KIM 2007; MIGHELI e MIGLIORE 2012).

A deficiência de folato também está associada a alterações do DNA, as quais incluem a instabilidade cromossômica, mudanças na regulação da transcrição, a má incorporação do uracil ao DNA, e a hipometilação dessa molécula (BAILEY e GREGORY 1999; FENECH 2001; CHOI e MASON 2002; LAMPRECHT e LIPKIN 2003; CABELOF et al. 2004).

A metilação do DNA é essencial na expressão gênica e a hipometilação global do DNA é um evento importante durante o desenvolvimento do CCR (KIM 2007). Sabe-se que o metabolismo do folato, ou metabolismo do carbono-1, é essencial para a síntese de DNA, síntese de precursores do RNA e para a conversão da homocisteína em metionina, participando assim de maneira fundamental durante a metilação do DNA (PUFULETE et al. 2003; KIM 2004b e 2005; MIGHELI e MIGLIORE 2012). No estudo de PUFULETE et al. (2005a e b), a ingestão dietética de 400 µg/dia de folato por 10 semanas aumentou a metilação do DNA em linfócitos e na mucosa do cólon em pacientes com adenomas colorretais.

O LINE-1 (do inglês, *long interspersed nucleotide element-1*) é um elemento retrotransponível caracterizado por sequências repetitivas do DNA as quais possuem a habilidade de locomoção no genoma, podendo

acarretar mutações de inserção (FESCHOTTE e PRITHAM 2007) e, atualmente, tem sido estudado como indicador do nível de metilação do DNA e na sobrevivência por CCR. Um estudo que avaliou em 609 casos de câncer de cólon mostrou que a ingestão de uma quantidade $< 200 \mu\text{g}/\text{dia}$ de folato estava relacionada a um aumento na hipometilação de sequências regulatórias de LINE-1, diferentemente de ingestões dietéticas de folato $\geq 400 \mu\text{g}/\text{dia}$, as quais mostraram uma diminuição na hipometilação. O consumo de $\geq 15 \mu\text{g}/\text{dia}$ de etanol foi associado a um aumento no risco de hipometilação de LINE-1 (SCHERNHAMMER et al. 2010).

Além disso, quando há deficiência de folato, todas as reações do metabolismo do carbono-1 são comprometidas em diferentes níveis, podendo, por exemplo, ocasionar o acúmulo de homocisteína no organismo. Como resultado, aumenta-se o risco do aparecimento de doenças vasculares (RIMM et al. 1998).

O ácido fólico também tem sido alvo de estudos durante o tratamento quimioterápico. Diversos protocolos quimioterápicos utilizam suplementos com ácido fólico reduzido ou oxidado para melhorar a eficácia e reduzir a toxicidade do tratamento quimioterápico, como por exemplo, a combinação de 5-fluoracil com ácido fólico na sua forma reduzida no tratamento de CCR avançado (PORCELLI et al. 2011). Um trabalho realizado com 93 pacientes com CCR e metástases irresssecáveis avaliou a concentração plasmática de vitamina B12 e folato antes e durante a quimioterapia. Como resultado encontrou-se que dos 93 pacientes, 13% estavam com deficiência de folato antes do tratamento quimioterápico e

destes, 83% tiveram intoxicação severa da quimioterapia (grau ≥ 3). Além disso, aqueles pacientes com uma dosagem sérica de vitamina B12 <300 pmol/L apresentavam uma sobrevida global maior do que aqueles pacientes com a vitamina B12 com concentração sérica acima da mediana. Os níveis de folato não estiveram associados com o desfecho final do paciente (BYSTRÖM et al. 2009).

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que em relação à vitamina B6, a prevalência de inadequação segundo o QFA bruto e calibrado foi de 14.86% e 20.18%, respectivamente. A vitamina B6 age como co-fator para as enzimas serina hidroxil-metiltransferase e cistationina b-sintase. A primeira é responsável pela formação de glicina e 5,10-metilteirahidrofolato e a segunda permite a reação irreversível da homocisteína em cistationa (YI et al. 2000). Sabe-se que a deficiência de vitamina B6 pode levar à hiperhomocisteinemia, fraqueza, desordens nervosas, irritabilidade, insônia e dificuldades para caminhar (CLAYTON 2006).

Neste estudo, a prevalência de inadequação da ingestão de vitamina B12 foi de 7% e 0.10% de acordo com o QFA bruto e calibrado, respectivamente. Durante a metilação da homocisteína em metionina, a vitamina B12 age como cofator da enzima metionina sintase (MCNULTY et al. 2008; GRUBER et al. 2011). Além disso, essa vitamina exerce um papel importante durante a isomerização de L-metilmalonil-CoA para succinil-CoA (SCOTT 1999).

Em relação à vitamina B2, foi encontrada uma prevalência de inadequação de 4% apenas quando avaliado o QFA bruto. A vitamina B2

além de participar na remetilação da homocisteína em metionina, age como cofator da MTHFR e a piridoxina fosfato oxidase (HOEY et al. 2009).

A prevalência de inadequação da colina foi possível ser avaliada somente pelo QFA bruto, o qual apontou que 22.55% dos pacientes do sexo feminino e 13.76% do sexo masculino, provavelmente, estão com a ingestão adequada. Esse nutriente participa como cofator das reações de transmetilação dependentes de SAM (UELAND 2011).

Quando avaliados os pontos de corte estabelecidos para UL de folato, 6.06% dos pacientes com apenas dieta tinham ingestão dietética de folato acima da UL de acordo com o QFA bruto. Entretanto, daqueles pacientes que faziam a utilização de suplementação 50% e 35% dos pacientes de acordo com o QFA bruto e calibrado, respectivamente, apresentavam uma ingestão maior ao valor da UL.

A fortificação dos alimentos com ácido fólico foi implantada em vários países no mundo com o objetivo de prevenir os defeitos do tubo neural embrionário e algumas doenças, como o câncer (PORCELLI et al. 2011). PFEIFFER et al. (2005) e (2007) relatam que após a fortificação nos EUA e Canadá aumentaram consideravelmente tanto a ingestão quanto os níveis séricos de ácido fólico. Porém, de acordo com SAUER et al. (2009) a fortificação de folato ou sua suplementação com ácido fólico pode interferir de maneira negativa no ciclo do carbono-1, e, portanto, torna-se uma questão importante para ser extrapolada.

Como já dito, alguns estudos tem demonstrado a importância da suplementação com ácido fólico na prevenção do CCR (GIOVANNUCCI et

al. 1998; JACOBS et al. 2001; KIM 2005). Segundo BOLLHEIMER et al. (2005), a ingestão de folato acima da UL além de não diminuir o risco para o CCR, aumenta o risco do indivíduo desenvolver esse tipo de tumor. Em relação a recorrência de adenomas, a suplementação de folato pode aumentar esse risco (COLE et al. 2007; FIGUEIREDO et al. 2008a; LOGAN et al. 2008).

Estudos com modelos animais mostraram que, antes da presença de focos neoplásicos, uma deficiência moderada de folato dietético aumentou o desenvolvimento e a progressão de adenomas, enquanto a suplementação com 4 a 10 vezes acima do requerimento diário basal de ácido fólico suprimiu o desenvolvimento e progressão desses adenomas. Porém, quando essa intervenção com folato foi feita após o estabelecimento de lesão pré-neoplásica, uma deficiência moderada de folato dietético, além de suprimir o crescimento e progressão do tumor, promoveu a regressão da neoplasia (SONG et al. 2000a e b).

O trabalho conduzido por LINDZON et al. (2009), o qual objetivou avaliar o efeito da suplementação de ácido fólico nos focos de criptas aberrantes e CCR, utilizou 152 ratos machos que no desmame receberam a suplementação de 2 mg ácido fólico/kg/d. Com isso, 6 semanas após a indução de foco de cripta aberrante, os ratos foram randomizados em quatro grupos. Nesses grupos, os roedores recebiam 0, 2, 5 ou 8 mg ácido fólico/kg/d. Após 34 semanas de idade os ratos foram mortos para se avaliar o resultado da suplementação. Foi observado que o número de focos de criptas aberrantes aumentou conforme foi aumentando a quantidade da

suplementação. Além disso, apesar de a incidência de tumores não ter sido diferente significativamente entre os quatro grupos, a multiplicidade das neoplasias, a carga tumoral e a proliferação epitelial retal correlacionaram de maneira positiva com os níveis de folato e inversamente com a concentração de homocisteína.

Assim, estudos em animais têm demonstrado preocupação com a utilização de suplementos (KIM 2004a; ULRICH e POTTER 2006). Por esse motivo, trabalhos recentes em humanos sugerem que, na mucosa normal, o ácido fólico pode prevenir o aparecimento do CCR. Entretanto, apesar de não estar completamente elucidado, devido ao seu duplo papel, a ingestão de folato, mediante uma lesão pré-neoplásica já estabelecida, pode acelerar o crescimento das células tumorais (GIOVANNUCCI 2002; KIM 2003, 2006, 2007 e 2008). Com isso, enfatiza-se que devem ser avaliados cuidadosamente a dose e o momento da intervenção que o folato é administrado, observando assim presença ou não de lesão pré-neoplásica (KIM 2003 e 2007). Isso porque o folato parece possuir um duplo papel modulatório no CCR, o qual envolve o desenvolvimento e progressão desse tumor, dependendo do momento e da dose de intervenção (KIM 2007).

Os mecanismos pelos quais isso ocorre englobam o fornecimento de precursores de DNA e a hipermetilação de genes supressores de tumor (MIGHELI e MIGLIORE 2012).

Além disso, SAUER et al. (2009) demonstraram uma preocupação com os efeitos adversos que a suplementação de ácido fólico pode causar em

relação ao câncer e doenças cardiovasculares, chamando a atenção de a suplementação com ácido fólico não previne eventos cardiovasculares.

Embora o ácido fólico associado à quimioterapia melhore a eficácia e a tolerância à toxicidade causada pelos agentes citotóxicos, evidências apontam que uma maior fortificação de folato pode alterar a eficiência dos quimioterápicos e, possivelmente, promover o aumento do tumor. Apesar de não se saber ao certo a influência do ácido fólico na eficiência ou toxicidade do tratamento quimioterápico a suplementação de ácido fólico é utilizada comumente em pacientes com tumores (PORCELLI et al. 2011).

Em células neoplásicas onde há a replicação descontrolada de DNA, a deficiência do folato parece interromper esse processo inibindo assim o crescimento tumoral e até a regressão do tumor (KIM 2006). Por esse motivo, alguns tratamentos quimioterápicos utilizam drogas antifolato, como o metotrexato e 5-fluorouracil (KIM 1999; CHOI e MASON 2002).

No presente trabalho foi encontrado um número considerável de pacientes que estavam com a ingestão de folato acima da UL, tanto entre aqueles que só ingeriram esse nutriente proveniente da dieta, e, um maior número de casos, entre aqueles pacientes com suplementação. Entretanto, vários trabalhos apontam o duplo papel do ácido fólico durante a carcinogênese, tornando-se essencial avaliar a presença ou não de uma lesão pré-neoplásica estabelecida, bem como a dose em que a suplementação será ofertada (COLE et al. 2007; ULRICH 2008).

Em relação à suplementação, 10.58% dos pacientes aqui avaliados relatavam que faziam a utilização, sendo que desses, 8.46% tinham câncer

em cólon e 2.12% câncer em reto. A utilização de suplementação de ácido fólico foi mais prevalente entre o sexo feminino e nos pacientes com tumor de cólon. Assim como neste trabalho, estudos demonstram uma utilização maior de suplementos em geral entre as mulheres (PARK et al. 2011; STEVENS et al. 2011).

Com o objetivo de ter benefícios à saúde, o que até o momento não foi comprovado, de 30 a 40% dos indivíduos da América do Norte consomem suplementação com ácido fólico (RADIMER et al. 2004). PORCELLI et al. (2011) afirmam que há um aumento no consumo de ácido fólico em pacientes após serem diagnosticados com CCR, o que preocupa ainda mais todos os pontos aqui explicados. Além disso, o trabalho de BAILEY et al. (2012), que teve como objetivo avaliar a ingestão de vitaminas através de suplementos, observou que entre os adultos que utilizavam ácido fólico como suplemento, este contribuía para a ingestão desse nutriente acima dos valores de UL.

No estudo de KIM et al. (2012) 18% dos pacientes utilizavam suplementos multivitamínicos. Outros dois trabalhos que avaliaram 28 (AL-GHNANIEM et al. 2007) e 18 (PUFULETE et al. 2003) pacientes com tumores colorretais encontraram que 93% e 7% desses pacientes ingeriam suplementação, respectivamente. Corroborando o presente trabalho, WAKAI et al. (2006), descreveram uma ingestão de multivitamínicos maior para os pacientes com câncer de cólon, sendo 6.2% para os pacientes com câncer de reto e 9.1% para os pacientes com câncer de cólon.

Sabe-se que os sintomas dos tumores colorretais são diversos, sendo o sangramento retal, dor abdominal e modificação do hábito intestinal, os principais sintomas presentes. Em relação ao sangramento, este se apresenta em sangue vivo junto às evacuações e pode levar a uma anemia leve. Esse sintoma é mais frequente em câncer de cólon esquerdo e reto. Em tumores no cólon direito, tende a se estender mais por todo o cólon, levando o paciente a perder sangue pelas fezes por mais tempo, gerando assim, um quadro de anemia hipocrômica, microcítica e astenia (AVERBACH e BORGES 2004).

Entretanto, segundo CAPELHUCHNIK et al. (1991), raramente esses sinais e sintomas clínicos iniciais levam os indivíduos a um diagnóstico mais precoce. Muitas vezes, não são valorizados pelo paciente e médico, sendo que vários doentes não procuram o atendimento médico. Além disso, muitos desses pacientes, mesmo com acompanhamento médico, são tratados por meses ou até anos como portadores de anemia, hemorróidas ou outras doenças inflamatórias intestinais.

7 CONCLUSÕES

Com base nos objetivos do presente estudo foi possível concluir que:

- Após a calibração dos dados, as médias da ingestão desses nutrientes foram significativamente diferentes das médias de ingestão dos nutrientes brutos;
- O folato sérico teve uma correlação moderada e significativa com os valores de folato sintético do suplemento e DFE do suplemento. Não houve correlação entre os níveis plasmáticos de folato com o DFE total;
- Não houve correlação entre os valores de folato sérico com a ingestão dietética de vitamina B2, B6, B12, metionina, colina, betaína ou álcool;
- No sexo feminino a ingestão dietética de DFE da dieta bruta e calibrada foi significativamente menor do que no sexo masculino. A cor amarela apresentou uma ingestão dietética de DFE da dieta bruta e calibrada significativamente menor do que as cores branca e parda/negra. Além disso, pacientes com até ensino fundamental completo tinham uma ingestão significativamente maior de DFE da dieta bruta e calibrada do que os pacientes com curso superior completo/pós-graduação. Não houve diferença significativa na ingestão de DFE da dieta bruta e calibrada em relação à idade, localização do tumor e estadiamento clínico-patológico;

- 10.58% dos pacientes utilizavam suplementação de ácido fólico. A ingestão de DFE suplemento foi significativamente maior entre o sexo feminino. Os valores de DFE suplemento não apresentaram diferença significativa em relação à idade, cor e grau de escolaridade;
- Os valores de DFE total bruto e calibrado não tiveram diferença significativa em relação às variáveis sociodemográficas. Houve associação significativa entre o DFE total bruto e calibrado com a localização do tumor. A ingestão de DFE total calibrado também foi significativamente maior entre os pacientes com tumor de cólon quando comparado com os indivíduos com tumor de reto;
- Em relação à prevalência de inadequação 11% dos pacientes com apenas dieta estavam com ingestão abaixo da EAR segundo o QFA bruto. Esse percentual diminuiu para 0.1% quando avaliado o QFA calibrado. Já 6.06% dos pacientes apenas com dieta estavam com ingestão acima da UL. 50% e 35% dos pacientes com suplementação apresentaram uma ingestão maior superior aos pontos de corte da UL segundo o QFA bruto e calibrado, respectivamente;
- Observou-se uma prevalência inadequação da vitamina B2 de 4.00 e 0.00%, segundo o QFA bruto e calibrado respectivamente. Já a ingestão de vitamina B6 estava abaixo do recomendado em 14.86% e 20.18% dos pacientes, de acordo com o QFA bruto e calibrado, respectivamente. A prevalência de inadequação da vitamina B12 foi de 7.00% e 0.10%, segundo o QFA bruto e calibrado, respectivamente;

- Em relação à colina, 22.55% dos pacientes do sexo feminino e 13.76% do sexo masculino provavelmente estejam com a ingestão desse nutriente adequada, segundo o QFA bruto. Entretanto, segundo o QFA calibrado a adequação da ingestão não pôde ser determinada.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o desenvolvimento deste estudo foi possível concluir que a calibração é uma metodologia que permitiu uma diminuição no erro de medida, já que as médias dos valores obtidos pelo QFA se aproximaram das médias dos valores obtidos no método de referência. Porém, a utilização dessa metodologia precisa ser mais bem avaliada. Neste trabalho foi optado como método de referência o R24h utilizado no estudo de validação do QFA aqui aplicado, ou seja, um método de referência que partiu de uma população com o mesmo diagnóstico clínico o que, espera-se, conduza a uma minimização dos erros de medida por meio da correção dos dados pela calibração. Entretanto, essas populações encontravam-se em momentos diferentes do tratamento oncológico. Em primeiro lugar, deve-se pontuar o fato de, frequentemente, os métodos de referências utilizado em estudos de avaliação dietética serem baseados em relatos de consumo alimentar dos indivíduos. Em segundo, vale enfatizar que, apesar de a população ser de pacientes com adenocarcinoma colorretal, para o estudo de validação o paciente poderia estar em qualquer fase do tratamento, diferentemente do critério utilizado neste estudo, no qual o QFA foi aplicado em pacientes em pré-tratamento para tumores de cólon e reto.

Por esses motivos, apesar de os coeficientes de correlação serem baixos não se pode afirmar que a utilização exclusiva do QFA para a avaliação do consumo alimentar não seja indicada, já que neste estudo, o método de referência utilizado pode não ter sido a melhor maneira de

eliminar os erros de medidas encontrados no QFA. Assim, sugere-se que para estudos que tenham como objetivo analisar as relações entre dieta e doença, dados corrigidos e não corrigidos pela calibração possam ser utilizados comparativamente. Ressalta-se ainda que quando é de interesse avaliar a prevalência de inadequação da ingestão de nutrientes, além da aplicação do QFA seja associado algum outro método quantitativo de avaliação do consumo alimentar, como o R24h ou o registro alimentar.

Em relação à suplementação de ácido fólico deve ser considerado que: (1) estudos recentes sugerem que a administração desse nutriente em indivíduos com lesão neoplásica já estabelecida pode acelerar a progressão tumoral; (2) provavelmente, após a fortificação mandatória no Brasil, a ingestão dietética de folato tenha aumentado na população; (3) a compra de multivitamínicos pela população muitas vezes é realizada sem orientação e, (4) devido à dificuldade do diagnóstico precoce do CCR, o profissional médico e/ou nutricionista pode orientar de maneira inadequada a utilização de suplementos nutricionais. Assim, com o aumento da oferta de ácido fólico através dos alimentos em combinação com o uso de suplementos multivitamínicos, parte da população possivelmente excede em muito a ingestão de ácido fólico recomendada pelas DRIs, que estabelece um nível de ingestão máximo tolerável de 1 mg/d. Por esse motivo, ressalta-se a importância de ações educativas na utilização de suplementos alimentares, no sentido de educar a população quanto a necessidade de se procurar um profissional da saúde habilitado para a indicação de suplementos. Além disso, será importante rever a ação de fortificação mandatória do Brasil, já

que essa fortificação pode influenciar no desenvolvimento do tumor colorretal.

Assim, mais estudos são necessários a fim de entender o impacto da ingestão elevada de ácido fólico por meio da fortificação alimentar e da utilização de suplementos alimentares, bem como outros nutrientes envolvidos no ciclo do carbono-1, para que assim se possa determinar se essa ingestão é capaz ou não de promover efeitos adversos à saúde, principalmente em pacientes oncológicos.

Sugere-se ainda que estudos futuros sejam realizados a fim de identificar possíveis polimorfismos na enzima MTHFR, já que esta participa das vias metabólicas de degradação da homocisteína, de modo a responder sendo questionado se alterações nessa enzima podem efetivamente interferir no metabolismo envolvendo o folato.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afman LA, Van Der Put NM, Thomas CM, Trijbels JM, Blom HJ. Reduced vitamin B12 binding by transcobalamin II increases the risk of neural tube defects. **QJM** 2001; 94:159-66.

Al-Ghnaniem R, Peters J, Foresti R, Heaton N, Pufulete M. Methylation of estrogen receptor alpha and mutL homolog 1 in normal colonic mucosa: association with folate and vitamin B-12 status in subjects with and without colorectal neoplasia. **Am J Clin Nutr** 2007; 86:1064-72.

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n°. 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico, constante no anexo desta resolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 dez 2002. Disponível em: <URL:http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm> [2012 maio 12]

Aranceta J, Rodrigo CP. Epidemiologia nutricional de las enfermedades del aparato digestivo. **Rev Bras Nutr Clin** 2002; 17:8-13.

Araujo MC, Ferreira DM, Pereira RA. Reprodutibilidade de questionário semiquantitativo de frequência alimentar elaborado para adolescentes da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública** 2008; 24:2775-86.

Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. **N Engl J Med** 2006; 355:885-95.

Averbach M, Borges JLA. Diagnóstico de câncer colorretal. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Junior S, Lopes A, editores. **Câncer de cólon, reto e ânus**. São Paulo: Lemar e Tecmedd Editora; 2004. p.63-75.

Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate metabolism and requirements. **J Nutr** 1999; 129:779-82.

Bailey LB. Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C-->T polymorphism affect cancer risk: intake recommendations. **J Nutr** 2003; 133:3748S-53S.

Bailey RL, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Dwyer JT. Examination of vitamin intakes among us adults by dietary supplement use. **J Acad Nutr Diet** 2012; 112:657-63.

Baluz K, Carmo MGT, Rosas G. O papel do ácido fólico na terapêutica oncológica: revisão. **Rev Bras Cancerol** 2002; 48:597-607.

Beaton GH. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am J Clin Nutr** 1994; 59:253S-61S.

Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. **N Engl J Med** 2006; 355:873-84.

Bertin RL, Karkle ENL, Ulbrich AZ, et al. Estado nutricional e consumo alimentar de adolescentes da rede pública de ensino da cidade de São Mateus do Sul, Paraná, Brasil. **Rev Bras Saude Mater Infant** 2008; 8:435:43.

Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism: with special references to cardiovascular disease and neural tube defects. **J Inherit Metab Dis** 2011; 34:75-81.

Bollheimer LC, Buettner R, Kullmann A, Kullmann F. Folate and its preventive potential in colorectal carcinogenesis. How strong is the biological and epidemiological evidence? **Crit Rev Oncol Hematol** 2005; 55:13-36.

Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. **JAMA** 2008; 300:2765-78.

Brennan P, Lewis S, Hashibe M, et al. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. **Am J Epidemiol** 2004; 159:1-16.

Byström P, Björkegren K, Larsson A, Johansson L, Berglund A. Serum vitamin B12 and folate status among patients with chemotherapy treatment for advanced colorectal cancer. **Ups J Med Sci** 2009; 114:160-4.

Cabelof DC, Raffoul JJ, Nakamura J, Kapoor D, Abdalla H, Heydari AR. Imbalanced base excision repair in response to folate deficiency is accelerated by polymerase beta haploinsufficiency. **J Biol Chem** 2004; 279:36504-13.

Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilization of food-frequency questionnaires - a review. **Public Health Nutr** 2002; 5:567-87.

Campos FG, Waitzberg DL, Habr-Gama A. Influência da dieta na gênese do câncer colorretal. In: Waitzberg DL, editor. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu; 2004. p.247-52.

Campos FG, Logullo Waitzberg AG, Kiss DR, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J. Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. **Nutr Hosp** 2005; 20:18-25.

Capelhuchnik P, Nadal CRM, Bianchini PA, Bin FC, Klug WA. Sinais e sintomas do cancer colorretal e diagnóstico precoce. **Rev Bras Colo-Proct** 1991; 11:125-7.

Carroll RJ, Pee D, Freedman LS, Brown CC. Statistical design of calibration studies. **Am J Clin Nutr** 1997; 65:1187S-9S.

Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. **Gastroenterology** 2010; 138:2029-43.

Chang SC, Lin PC, Lin JK, Yang SH, Wang HS, Li AF. Role of MTHFR polymorphisms and folate levels in different phenotypes of sporadic colorectal cancers. **Int J Colorectal Dis** 2007; 22:483-9.

Chen Y, Liu BL, Shang B, et al. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. **World J Gastroenterol** 2011; 17:1779-86.

Cheng Y, Dibley MJ, Zhang X, Zeng L, Yan H. Assessment of dietary intake among pregnant women in a rural area of western China. **BMC Public Health** 2009; 9:222.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. **N Engl J Med** 2004; 350:991-1004.

Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. **Ann Intern Med** 2004; 140:603-13.

Cho E, Lee JE, Rimm EB, Fuchs CS, Giovannucci EL. Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. **Am J Clin Nutr** 2012; 95:413-9.

Choi SW, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. **J Nutr** 2002; 132:2413–8S.

Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. **J Inherit Metab Dis** 2006; 29:317-26.

Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: A randomized clinical trial. **JAMA** 2007; 297:2351-9.

Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. **Proc Nutr Soc** 2004; 63:49-63.

[DRI]. **Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline**. 1998. Available from: <URL:<http://www.nap.edu/catalog/6015.html>> [2012 maio 12]

[DRI] **Dietary Reference Intakes: applications in dietary assessment**. 2000. Summary table: estimated average requirements; p.282-3. Available from: <URL: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9956&page=282> [2012 maio 12]

Dantas JA, Diniz AS, Arruda IKG. Consumo alimentar e concentrações intra-eritrocitárias de folato em mulheres do Recife, Nordeste do Brasil. **Arch Latinoam Nutr** 2010; 60:227-34.

Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. **Exp Biol Med (Maywood)** 2004; 229:988-95.

Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Bruera E. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. **J Palliat Med** 2011; 14:1004-8.

Denipote FG, Trindade EBSM, Burini RC. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arq Gastroenterol** 2010; 7:93-8.

DeMarini DM. Dietary interventions of human carcinogenesis. **Mutat Res** 1998; 400:457-65.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7^a ed. New York: Springer-Verlag, 2010. Colon And rectum; p.143-59.

Eichholzer M, Rohrmann S, Barbir A, et al. Polymorphisms in heterocyclic aromatic amines metabolism-related genes are associated with colorectal adenoma risk. **Int J Mol Epidemiol Genet** 2012; 3:96-106.

Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. **Mutat Res** 2001; 475:57-67.

Ferrari P, Day NE, Boshuizen HC, et al. The evaluation of the diet/disease relation into the EPIC study: considerations for the calibration and the disease models. **Int J Epidemiol** 2008; 37:368-78.

Feschotte C, Pritham EJ. DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes. **Annu Rev Genet** 2007; 41:331-68.

Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, et al. Colorectal adenomas in a randomized folate trial: the role of baseline dietary and circulating folate levels. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008a; 17:2625-31.

Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, et al. Vitamins B2, B6, and B12 and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008b; 17:2136-45.

Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos**. Barueri: Manole; 2005.

Fisberg RM, Marchioni DML, Villar BS. Planejamento e avaliação da ingestão de energia e nutrientes para indivíduos. In: Cuppari L, editor. **Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto**. 2ª ed. rev. e ampl. Barueri: Manole; 2007. p.51-62. (Guias de medicina ambulatorial e hospitalar)

Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2009; 53:617-24.

Flossmann E, Rothwell PM. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. **Lancet** 2007; 369:1603-13.

Fonseca VM, Sichieri R, Basílio L, Ribeiro LVC. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. **Rev Bras Epidemiol** 2003; 6: 319-27.

Fraser GE, Stram DO. Regression calibration when foods (measured with error) are the variables of interest: markedly non-Gaussian data with many zeroes. **Am J Epidemiol** 2012; 175:325-31.

Freedman LS, Midthune D, Carroll RJ, et al. Using regression calibration equations that combine self-reported intake and biomarker measures to

obtain unbiased estimates and more powerful tests of dietary associations. **Am J Epidemiol** 2011a; 174:1238-45.

Freedman LS, Schatzkin A, Midthune D, Kipnis V. Dealing with dietary measurement error in nutritional cohort studies. **J Natl Cancer Inst** 2011b; 103:1086-92.

Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev Nutr** 2004; 17:491-505.

Gescher AJ, Sharma RA, Steward WP. Cancer chemoprevention by dietary constituents: a tale of failure and promise. **Lancet Oncol** 2010; 2:371-9.

Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. **Ann Intern Med** 1998; 129:517-24.

Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. **J Nutr** 2002; 132:2350-5S.

Giovannucci E. Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. **J Womens Health (Larchmt)** 2003; 12:173-82.

Gruber K, Puffer B, Kräutler B. Vitamin B12-derivatives-enzyme cofactors and ligands of proteins and nucleic acids. **Chem Soc Rev** 2011; 40:4346-63.

Guerreiro CS, Carmona B, Gonçalves S, et al. Risk of colorectal cancer associated with the C677T polymorphism in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase in Portuguese patients depends on the intake of methyl-donor nutrients. **Am J Clin Nutr** 2008; 88:1413-8.

Hamid A, Wani NA, Kaur J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption--association with epigenome stability and cancer development. **FEBS J** 2009; 276:2175-91.

Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, Boeing H. EFCOVAL Consortium. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. **Eur J Clin Nutr** 2011; 65(Suppl 1):S87-91.

Haubrock J, Nöthlings U, Volatier JL, et al. European Food Consumption Validation Consortium. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **J Nutr** 2011; 141:914-20.

Hayashi I, Sohn KJ, Stempak JM, Croxford R, Kim YI. Folate deficiency induces cell-specific changes in the steady-state transcript levels of genes involved in folate metabolism and 1-carbon transfer reactions in human colonic epithelial cells. **J Nutr** 2007; 137:607-13.

Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. **Am J Clin Nutr** 2003; 78:131-6.

Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. **Am J Clin Nutr** 2009; 89(6):1960S-1980S.

Hoffmann K, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Standardization of dietary intake measurements by nonlinear calibration using short-term reference data. **Am J Epidemiol** 2002; 156:862-70.

Hughes R, Magee EA, Bingham S. Protein degradation in large intestine: relevance to colorectal cancer. **Curr Issues Intest Microbiol** 2000; 1:51-8.

Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, et al. Multivitamin use and colon cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort (United States). **Cancer Causes Control** 2001; 12:927-34.

Jiang Q, Chen K, Ma X, et al. Diets, polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase, and the susceptibility of colon cancer and rectal cancer. **Cancer Detect Prev** 2005; 29:146-54.

Johansson I, Hallmans G, Wikman A, Biessy C, Riboli E, Kaaks R. Validation and calibration of food-frequency questionnaire measurements in the Northern Sweden Health and Disease cohort. **Public Health Nutr** 2002; 5:487-96.

Kaaks R, Riboli E, van Staveren W. Calibration of dietary intake measurements in prospective cohort studies. **Am J Epidemiol** 1995; 142:548-56.

Kaaks R, Riboli E. Validation and calibration of dietary intake measurements in the EPIC project: methodological considerations. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **Int J Epidemiol** 1997; 26(Suppl 1):S15-25.

Kaaks R, Ferrari P, Ciampi A, Plummer M, Riboli E. Uses and limitations of statistical accounting for random error correlations, in the validation of dietary questionnaire assessments. **Public Health Nutr** 2002; 5:969-76.

Kaaks R, Ferrari P. Dietary intake assessments in epidemiology: can we know what we are measuring? **Ann Epidemiol** 2006; 16:377-80.

Kim J, Cho YA, Kim DH, et al. Dietary intake of folate and alcohol, MTHFR C677T polymorphism, and colorectal cancer risk in Korea. **Am J Clin Nutr** 2012; 95:405-12.

Kim YI. Folate and carcinogenesis: Evidence, mechanisms, and implications. **J Nutr Biochem** 1999; 10:66-88.

Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. **J Nutr** 2003; 133(Suppl 1):3731S-9S.

Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? **Am J Clin Nutr** 2004a; 80:1123-8.

Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2004b; 13:511-9

Kim YI. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. **J Nutr** 2005; 135:2703-9.

Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? **Gut** 2006; 55:1387-9.

Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. **Mol Nutr Food Res** 2007; 51:267-92.

Kim YI. Folic acid supplementation and cancer risk: point. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008; 17:2220-5.

Kipnis V, Carroll RJ, Freedman LS, Li L. Implications of a new dietary measurement error model for estimation of relative risk: application to four calibration studies. **Am J Epidemiol** 1999; 150:642-51.

Kipnis V, Midthune D, Freedman L, et al. Bias in dietary-report instruments and its implications for nutritional epidemiology. **Public Health Nutr** 2002; 5:915-23.

Kipnis V, Subar AF, Midthune D, et al. The structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. **Am J Epidemiol** 2003; 158:14–21.

Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. **Clin Chem** 2000; 46:1277-83.

Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. **Adv Genet** 2010; 70:27-56.

Kynast-Wolf G, Becker N, Kroke A, Brandstetter BR, Wahrendorf J, Boeing H. Linear regression calibration: theoretical framework and empirical results in EPIC, Germany. **Ann Nutr Metab** 2002; 46:2-8.

Lameza MMS. **Validação de questionário de frequência alimentar para pacientes tratados de câncer colorretal**. São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. **Nat Rev Cancer** 2003; 3:601-14.

Lanas A, Baron JA, Sandler RS, et al. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. **Gastroenterology** 2007; 132:490-7.

Landers P, Tkacheva-Jameson O, Anderson S, Tolma E, Skaggs V. An update on breast cancer in Oklahoma and the dietary changes women make after diagnosis. **J Okla State Med Assoc** 2008; 101:15-9.

Laso N, Mas S, Jose Lafuente M, et al. Decrease in specific micronutrient intake in colorectal cancer patients with tumors presenting Ki-ras mutation. **Anticancer Res** 2004; 24:2011-20.

Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. **Gastroenterology** 2011; 141:16-20.

Leklem JE. Vitamina B₆. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. São Paulo: Manole; 2003. p.439-48.

Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population--a systematic review and meta-analysis. **PLoS One** 2011; 6:e18776.

Lima HT, Ramalho CSA, Ramalho A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. **Rev Bras Saúde Matern Infan** 2002; 2:303-11.

Lima JA, Catharino RR, Godoy HT. Folatos em vegetais: importância, efeito do processamento e biodisponibilidade. **Alim Nutr** 2003; 14:123-9.

Lindzon GM, Medline A, Sohn KJ, Depeint F, Croxford R, Kim YI. Effect of folic acid supplementation on the progression of colorectal aberrant crypt foci. **Carcinogenesis** 2009; 30:1536-43.

Little J, Sharp L, Duthie S, Narayanan S. Colon cancer and genetic variation in folate metabolism: the clinical bottom line. **J Nutr** 2003; 133:3758S-3766S.

Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR, ukCAP Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. **Gastroenterology** 2008; 134:29-38.

MSM Program. **Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke. The Multiple Source Method 2012**. Available from: <<https://msm.dife.de/>> [2012 mar 30].

Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses'Health Study Research Group. **J Natl Cancer Inst** 1997; 89:948-55.

Martinez ME, Marshall JR, Giovannucci E. Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. **Nat Rev Cancer** 2008; 8:694-703.

Mason JB, Choi SW, Liu Z. Other one-carbon micronutrients and age modulate the effects of folate on colorectal carcinogenesis. **Nutr Rev** 2008; 66:S15-7.

McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. **Proc Nutr Soc** 2008; 67:232-7.

Menezes MC, Horta PM, Santos LC, Lopes ACS. Avaliação do consumo alimentar e de nutrientes no contexto da atenção primária à saúde. **Ceres** 2011; 6:175-90.

Mercadante S. Nutrition in cancer patients. **Support Care Cancer** 1996; 4:10-20.

Migheli F, Migliore L. Epigenetics of colorectal cancer. **Clin Genet** 2012; 81:312-8.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2010 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2010.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2012 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. **Jpn J Clin Oncol** 2006; 36:582-97.

Natera J, Massad W, García NA. The role of vitamin B6 as an antioxidant in the presence of vitamin B2-photogenerated reactive oxygen species. A kinetic and mechanistic study. **Photochem Photobiol Sci** 2012; 11:938-45.

Nutrition Coordinating Center. **Nutrition data system for research**. [computer program]. Version 2007. Minneapolis: University of Minnesota; 2007.

Oliveira NFP, Planello AC, Andia DC, Pardo APS. Metilação de DNA e câncer. **Rev Bras Cancerol** 2010; 56:493-9.

Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2003; 12:1492-500.

Oze I, Matsuo K, Suzuki T, et al. Impact of multiple alcohol dehydrogenase gene polymorphisms on risk of upper aerodigestive tract cancers in a Japanese population. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2009; 18:3097-102.

Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. **Curr Opin Oncol** 2011; 23:322-30.

Padovani RM, Amaya-Farfan J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Rev Nutr** 2006; 19:741-60.

Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study. **Am J Epidemiol** 2011; 173:906-14.

Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. **Nutr Cancer** 2011; 63:983-90.

Perla-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. **Amino Acids** 2007; 32:561-72.

Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. **Am J Clin Nutr** 2005; 82:442-50.

Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. **Am J Clin Nutr** 2007; 86:718-27.

Pinto BM, Trunzo JJ. Health behaviors during and after a cancer diagnosis. **Cancer** 2005; 104:2614-23.

Porcelli L, Assaraf YG, Azzariti A, Paradiso A, Jansen G, Peters GJ. The impact of folate status on the efficacy of colorectal cancer treatment. **Curr Drug Metab** 2011; 12:975-84.

Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. **Am J Clin Nutr** 2003; 77:1352-60.

Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Leather AJ, et al. Folate status, genomic DNA hypomethylation, and risk of colorectal adenoma and cancer: a case control study. **Gastroenterology** 2003; 124:1240-8.

Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Khushal A, et al. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. **Gut** 2005a; 54:648-53.

Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Rennie JA, et al. Influence of folate status on genomic DNA methylation in colonic mucosa of subjects without colorectal adenoma or cancer. **Br J Cancer** 2005b; 92:838-42.

Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. **Am J Epidemiol** 2004; 160:339-49.

Ray JG. Folic acid food fortification in Canada. **Nutr Rev** 2004; 62:S35-9.

Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. **JAMA** 1998; 279:359-64.

Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. **J Clin Oncol** 2002; 20:3302-16.

Rosa LM, Búrigo T, Radünz V. Itinerário terapêutico da pessoa com diagnóstico de câncer: cuidado com a alimentação. **Rev Enf UERJ** 2011; 19:463-7.

Rosenberg IH. Science-based micronutrient fortification: which nutrients, how much, and how to know? **Am J Clin Nutr** 2005; 2005:279-80.

Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, et al. The frequent 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. **Am J Hum Genet** 2002; 70: 758-62.

Rosner B, Willett WC, Spiegelman D. Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for systematic within-person measurement error. **Stat Med** 1989; 8:1051-69.

Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. **Lancet** 2010; 376:1741-50.

Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. **Lancet** 2011; 377:31-41.

Sauer J, Mason JB, Choi SW. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2009; 12:30-6.

Schernhammer ES, Giovannucci E, Kawasaki T, Rosner B, Fuchs CS, Ogino S. Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer. **Gut** 2010; 59:794-9.

Scott JM. Folate and vitamin B12. **Proc Nutr Soc** 1999; 58:441-8.

Selhub J. Homocysteine metabolism. **Annu Rev Nutr** 1999; 19:217-46.

Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. **J Nutr Health Aging** 2002; 6:39-42.

Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. **Food Nutr Bull** 2008; 29:S116-25.

Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. **Am J Epidemiol** 2004; 159:423-43.

Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. **Br J Cancer** 2003; 88:1038-43.

Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. **Rev Saúde Pública** 2004; 38:599-605.

Slater B, Marchioni DML, Voci SM. Aplicação de regressão linear para correção de dados dietéticos. **Rev Saude Publica** 2007; 41:190-6.

Smith C, Marks AD, Lieberman M. **Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. Tetraidrofolato. Vitamina B12 e S-Adenosilmetionina; p.732-45.

Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the apcMin mouse. **Cancer Res** 2000a; 60:5434-40.

Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in Apc+/-Msh2-/- mice. **Cancer Res** 2000b; 60:3191-9.

StataCorp. 2007. Stata Statistical Software: Release 10. College Station, TX: StataCorp LP.

Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Jacobs EJ, Campbell PT, Gapstur SM. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. **Gastroenterology** 2011; 141:98-105.

Stürmer T, Thürigen D, Spiegelman D, Blettner M, Brenner H. The performance of methods for correcting measurement error in case-control studies. **Epidemiology** 2002; 13:507-16.

Subar AF, Kipnis V, Troiano RP, et al. Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. **Am J Epidemiol** 2003; 158:1-13.

Subar AF. Developing dietary assessment tools. **J Am Diet Assoc** 2004; 104:769-70.

Suitor CW, Bailey LB. Dietary folate equivalents: interpretation and application. **J Am Diet Assoc** 2000; 100:88-94.

Tanaka T, Tateno Y, Gojobori T. Evolution of vitamin B6 (pyridoxine) metabolism by gain and loss of genes. **Mol Biol Evol** 2005; 22:243-50.

Teixeira Neto F, Silva LMG. Vitaminas. In: Teixeira Neto F, editor. **Nutrição clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.65-77.

Teixeira JA, Baggio ML, Fisberg RM, Marchioni DM. Calibration of the dietary data obtained from the Brazilian center of the Natural History of HPV Infection in Men study: the HIM Study. **Cad Saude Pública** 2010; 26:2323-33.

Thomson CA, Stanaway JD, Neuhouser ML, et al. Nutrient intake and anemia risk in the women's health initiative observational study. **J Am Diet Assoc** 2011; 111:532-41.

Tomita LY, Cardoso MA. Avaliação da lista de alimentos e porções alimentares de questionário quantitativo de frequência alimentar em população adulta. **Cad Saude Pública** 2002; 18:1747-56.

Ueland PM, Holm PI, Hustad S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. **Clin Chem Lab Med** 2005; 43:1069-75.

Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. **J Inherit Metab Dis** 2011; 34:3-15.

Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15:189-93.

Ulrich CM. Folate and cancer prevention-where to next? Counterpoint. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008; 17:2226-30.

[USDA] United States Department of Agriculture. **USDA National Nutrient Database for Standard Reference**. 2011. Available from: <URL:<http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>> [2012 jan 25].

Voci SM, Slater B, Silva MV, Marchioni DML, Latorre MRDO. Estudo de calibração do questionário de frequência alimentar para adolescentes – QFAA. **Cien Saude Colet** 2008; 16:2335-43.

Voci SM, Enes CC, Romero A, Slater B. Estimativa de valores corrigidos e o efeito da correção pelo erro de medida em dados dietéticos obtidos por

Questionário de Frequência Alimentar para Adolescentes (QFAA) **Cien Saude Colet** 2012; 17:463-71.

Wakai K, Kojima M, Tamakoshi K, et al. JACC Study Group. Alcohol consumption and colorectal cancer risk: findings from the JACC Study. **J Epidemiol** 2005; 15 Suppl 2:S173-9.

Wakai K, Hirose K, Matsuo K, et al. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. **J Epidemiol** 2006; 16:125-35.

Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. **J Clin Oncol** 2010; 28:4052-7.

[WHO] World Health Organization. **Cancer: fact sheet nº 297**. Available from: <URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> [2012 mar 12].

Willett W. Invited commentary: OPEN question. **Am J Epidemiol** 2003; 158:22-4.

Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. **Br J Cancer** 2009; 100:611-6.

Xu X, Chen J. One-carbon metabolism and breast cancer: an epidemiological perspective. **J Genet Genomics** 2009; 36:203-14.

Yi P, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Hine RJ, James SJ. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. **J Biol Chem** 2000; 275:29318-23.

Zandonai AP, Sonobe HM, Sawada NO. The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption. **Rev Esc Enferm USP** 2012; 46:234-9.

Zhao J, Zhu Y, Wang PP, et al. Interaction between alcohol drinking and obesity in relation to colorectal cancer risk: a case-control study in Newfoundland and Labrador, Canada. **BMC Public Health** 2012; 12:94.

Anexo 1 - Questionário de Avaliação Clínica

Data																													
Iniciais																													
Prontuário																													
Sexo	() F () M																												
Idade																													
Raça	() Branca () Parda () Negra () Amarela																												
Grau de escolaridade	() Analfabeto () Alfabetizado () Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Superior incompleto () Superior completo () Pós-graduação																												
Renda familiar mensal																													
Antecedentes familiares com câncer	() Não () Sim																												
Patologias associadas	() Não () Doença Inflamatória Intestinal () Outras: _____																												
Tabagismo	() Nunca () No momento não. Parou há _____ () Sim																												
Ingestão de álcool	() Não () Sim. Quantidade: _____g/dia																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nome</th> <th>Quantidade (mL)</th> <th>% álcool v/v</th> <th>média de gramas de álcool</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cerveja</td> <td>350</td> <td>4 a 6</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Vinho branco/tinto</td> <td>100</td> <td>13 a 15</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Gim, Rum, Vodka</td> <td>45</td> <td>35-45</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Aguardente</td> <td>45</td> <td>30 a 38</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Uísque</td> <td>45</td> <td>40 a 45</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Licores</td> <td>30</td> <td>20 a 40</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>	Nome	Quantidade (mL)	% álcool v/v	média de gramas de álcool	Cerveja	350	4 a 6	13	Vinho branco/tinto	100	13 a 15	10	Gim, Rum, Vodka	45	35-45	16	Aguardente	45	30 a 38	12	Uísque	45	40 a 45	16	Licores	30	20 a 40	7
Nome	Quantidade (mL)	% álcool v/v	média de gramas de álcool																										
Cerveja	350	4 a 6	13																										
Vinho branco/tinto	100	13 a 15	10																										
Gim, Rum, Vodka	45	35-45	16																										
Aguardente	45	30 a 38	12																										
Uísque	45	40 a 45	16																										
Licores	30	20 a 40	7																										

Supl. de ácido fólico	() Não () Sim Qual? _____ Quanto? _____
Estadiamento	T N M
N° da Bx	

Anexo 2 - Questionário de Frequência Alimentar

LEITE E DERIVADOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Leite - tipo: () integral () desnatado () semi-desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 xícara pequena (60ml)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 xícara pequena (120ml)	<input type="radio"/> M
			2 xícaras pequenas (240ml)	<input type="radio"/> G
Iogurte Integral - tipo: () natural () com frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 pote peq. nat. (83g), 1 pote fruta (110g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 pote peq. nat. ou 1 1/2 potes fruta (165g)	<input type="radio"/> M
			1 1/2 potes peq. nat. ou 2 potes fruta (230g)	<input type="radio"/> G
Queijo mussarela, prato, parmesão, provolone	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (20g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 1/2 fatias médias (30g)	<input type="radio"/> M
			2 fatias médias (40g)	<input type="radio"/> G
Queijo minas, ricota	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 fatia média (15g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 fatia média (30g)	<input type="radio"/> M
			2 fatias médias (60g)	<input type="radio"/> G
Vitamina de Frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	< 1/2 copo de requeijão (<120ml)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1/2 copo de requeijão (120ml)	<input type="radio"/> M
			1 copo de requeijão (240ml)	<input type="radio"/> G

PÃES, BISCOITOS e COMPLEMENTOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Pão francês e pão de forma	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 unidade ou 1 fatia (25g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 unidade ou 2 fatias (50g)	<input type="radio"/> M
			2 unidade ou 4 fatias (100g)	<input type="radio"/> G
Pão Integral	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia (25g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 fatias (50g)	<input type="radio"/> M
			4 fatias (100g)	<input type="radio"/> G
Biscoito sem recheio (doce, salgado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 unidades (12g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	4 unidades (24g)	<input type="radio"/> M
			6 unidades (36g)	<input type="radio"/> G
Biscoito recheado, waffer, amanteigado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 unidades (20g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	4 unidades (40g)	<input type="radio"/> M
			6 unidades (60g)	<input type="radio"/> G
Bolo Simples	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 fatia média (30g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 fatia média (60g)	<input type="radio"/> M
			2 fatias médias (12g)	<input type="radio"/> G
Bolo Recheado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 fatia média (50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 fatia média (100g)	<input type="radio"/> M
			2 fatias médias (200g)	<input type="radio"/> G
Cereal Matinal	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 colheres de sopa cheias (15g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	6 colheres de sopa cheias (30g)	<input type="radio"/> M
			10 colheres de sopa cheias (50g)	<input type="radio"/> G
Aveia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa cheias (22,5g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 1/2 colheres de sopa cheias (37,5g)	<input type="radio"/> M
			4 colheres de sopa cheias (60g)	<input type="radio"/> G
Manteiga ou margarina () comum () light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 ponta de faca (7g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 pontas de faca (14g)	<input type="radio"/> M
			3 pontas de faca (21g)	<input type="radio"/> G

CAFÉ, CHÁ e ACHOCOLATADO	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Café () com açúcar () sem açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 dedo de copo de requeijão (35ml)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 dedos de copo de requeijão (70ml)	<input type="radio"/> M
			4 dedos de copo de requeijão (140ml)	<input type="radio"/> G
Chá () com açúcar () sem açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 xícara de chá (100ml)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 xícara de chá (200ml)	<input type="radio"/> M
			2 xícaras de chá (400ml)	<input type="radio"/> G
Achocolatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colher de sobremesa (12,5g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 colheres de sobremesa (25g)	<input type="radio"/> M
			4 colheres de sobremesa (50g)	<input type="radio"/> G

ARROZ E TUBÉRCULOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Arroz branco cozido com óleo e temperos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colheres de sopa cheias (62g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	4 colheres de sopa cheias (124g)	<input type="radio"/> M
			8 colheres de sopa cheias (248g)	<input type="radio"/> G
Arroz integral cozido com óleo e temperos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 colheres de sopa cheias (60g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 colheres de sopa cheias (100g)	<input type="radio"/> M
			10 colheres de sopa cheias (200g)	<input type="radio"/> G
Batata, mandioca, inhame (cozida ou assada), purê	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 unidade ou 1 colher sopa de purê (45g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 unidade ou 2 colheres sopa de purê (90g)	<input type="radio"/> M
			2 unidades ou 4 colheres sopa purê (180g)	<input type="radio"/> G
Batata frita, mandioca ou polenta frita	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colheres de sopa cheias (50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	4 colheres de sopa cheias (100g)	<input type="radio"/> M
			6 colheres de sopa cheias (150g)	<input type="radio"/> G
Farofa, farinha de mandioca, farinha de milho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colheres de sobremesa cheias (20g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	4 colheres de sobremesa cheias (40g)	<input type="radio"/> M
			6 colheres de sobremesa cheias (60g)	<input type="radio"/> G
Salada de maionese com legumes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa (45g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	3 colheres de sopa (90g)	<input type="radio"/> M
			6 colheres de sopa (180g)	<input type="radio"/> G

LEGUMINOSAS E OVOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Feijão (carioca, roxo preto, verde)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 concha média (43g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 concha média (86g)	<input type="radio"/> M
			2 conchas médias (172g)	<input type="radio"/> G
Lentilha, ervilha seca, grão de bico	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa rasas (24g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 1/2 colheres de sopa rasas (40g)	<input type="radio"/> M
			5 colheres de sopa rasas (80g)	<input type="radio"/> G
Feijoada, feijão tropeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 concha cheia (100g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 concha cheia (200g)	<input type="radio"/> M
			2 conchas cheias (400g)	<input type="radio"/> G
Ovo Cozido	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 unidade (25g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 unidade (50g)	<input type="radio"/> M
			2 unidades (100g)	<input type="radio"/> G
Ovo Frito ou Omelete	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 unidade (25g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 unidade (50g)	<input type="radio"/> M
			2 unidades (100g)	<input type="radio"/> G

CARNES E PEIXES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Carne assada / cozida ensopada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 bife médio (50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 bife médio (100g)	<input type="radio"/> M
			2 bifés médios (200g)	<input type="radio"/> G
Carne Frita	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 bife médio (50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 bife médio (100g)	<input type="radio"/> M
			2 bifés médios (200g)	<input type="radio"/> G
Carne com Legumes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de arroz cheias (105g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	3 colheres de arroz cheias (210g)	<input type="radio"/> M
			4 colheres de arroz cheias (280g)	<input type="radio"/> G
Carne seca, carne de sol	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 pedaço pequeno (20g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 pedaços pequenos (40g)	<input type="radio"/> M
			4 pedaços pequenos (80g)	<input type="radio"/> G
Bacon	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (15g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 fatias médias (30g)	<input type="radio"/> M
			4 fatias médias (60g)	<input type="radio"/> G
Carne de porco (lombo, bisteca)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 fatia média ou 1/2 bisteca (50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 fatia média ou 1 bisteca (100g)	<input type="radio"/> M
			2 fatias médias ou 2 bistecas (200g)	<input type="radio"/> G
Linguiça	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 gomo (30g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 gomo (60g)	<input type="radio"/> M
			2 gomos (120g)	<input type="radio"/> G
Salsicha	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 unidade (25g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 unidade (50g)	<input type="radio"/> M
			2 unidades (100g)	<input type="radio"/> G
Frango assado / cozido ensopado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 sobrecoxa ou 1 coxa pequena (33g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 sobrecoxa ou 2 coxas pequenas (65g)	<input type="radio"/> M
			2 sobrecoxas ou 4 coxas pequenas (130g)	<input type="radio"/> G
Frango Frito	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 filé grande (95g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 filé grande (190g)	<input type="radio"/> M
			2 filés grandes (380g)	<input type="radio"/> G
Miúdos (Boi ou Frango)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 bife de fígado (50g) ou 1/2 colher de servir corações (18g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 bife de fígado (100g) ou 1 colher de servir corações (35g)	<input type="radio"/> M
			2 bifés de fígado (200g) ou 2 colheres de servir corações (70g)	<input type="radio"/> G
Peixe assado / cozido ensopado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	< 1/2 filé pequeno (<50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1/2 filé pequeno (50g)	<input type="radio"/> M
			1 filé pequeno (100g)	<input type="radio"/> G
Peixe Frito	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 filé pequeno (50g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1 filé pequeno (100g)	<input type="radio"/> M
			2 filés pequenos (200g)	<input type="radio"/> G
Embutidos (presunto, mortadela, salame)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (15g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 fatias médias (30g)	<input type="radio"/> M
			3 fatias médias (45g)	<input type="radio"/> G
Nuggets e almôndega	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unidade (26g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	2 unidades (52g)	<input type="radio"/> M
			3 unidades (78g)	<input type="radio"/> G

SOPAS E MASSAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Sopas Creme	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 concha cheia (130g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	3 conchas cheias (390g)	<input type="radio"/> M
			5 conchas cheias (520g)	<input type="radio"/> G
Sopas de Legumes, Canja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 concha cheia (65g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	1 concha cheia (130g)	<input type="radio"/> M
			2 conchas cheias (260g)	<input type="radio"/> G
Macarrão com molho sem carne	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 prato raso (100g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	1 prato raso (200g)	<input type="radio"/> M
			2 pratos rasos (400g)	<input type="radio"/> G
Macarrão com molho com carne, nhoque	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 escumadeira (47g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	1 escumadeira (93g)	<input type="radio"/> M
			2 escumadeiras (186g)	<input type="radio"/> G
Lasanha, Canelone Panqueca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 pedaço peq., 1 panqueca ou 1 1/2 canelones (65g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	1 pedaço peq., 1 1/2 panquecas ou 3 canelones (130g)	<input type="radio"/> M
			2 pedaços peq., 3 panquecas ou 6 canelones (260g)	<input type="radio"/> G
Salgados fritos (pastel, coxinha, rissólis, bolinho)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unidade (50g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	2 unidades (100g)	<input type="radio"/> M
			3 unidades (150g)	<input type="radio"/> G
Salgados assados (esfiha, bauruzinho, torta)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unidade de esfiha (80g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	2 unidades de esfiha (160g)	<input type="radio"/> M
			4 unidades de esfiha (320g)	<input type="radio"/> G
Pizza	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (106g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	2 fatias médias (212g)	<input type="radio"/> M
			4 fatias médias (424g)	<input type="radio"/> G
VERDURAS E LEGUMES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Alface	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 folhas médias (15g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	3 folhas médias (30g)	<input type="radio"/> M
			5 folhas médias (50g)	<input type="radio"/> G
Espinafre, Escarola	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colher de sopa (25g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	1 1/2 colheres de sopa (37g)	<input type="radio"/> M
			3 colheres de sopa (74g)	<input type="radio"/> G
Agrião, Rúcula	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 prato de sobremesa (10g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	1 prato de sobremesa (20g)	<input type="radio"/> M
			1 1/2 pratos de sobremesa (30g)	<input type="radio"/> G
Couve	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colher de sopa cheia (20g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	2 colheres de sopa cheias (40g)	<input type="radio"/> M
			4 colheres de sopa cheias (80g)	<input type="radio"/> G
Repolho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa (18g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	3 colheres de sopa (35g)	<input type="radio"/> M
			6 colheres de sopa (70g)	<input type="radio"/> G
Couve-Flor, Brócolis	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa (15g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	3 colheres de sopa (30g)	<input type="radio"/> M
			6 colheres de sopa (60g)	<input type="radio"/> G
Tomate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 fatias médias (23g)	<input type="radio"/> P
	O O O O O O O O O O	O O O O	3 fatias médias (45g)	<input type="radio"/> M
			6 fatias médias (90g)	<input type="radio"/> G

VERDURAS E LEGUMES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Cenoura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colher de sopa cheia (12g) 2 colheres de sopa cheias (24g) 4 colheres de sopa cheias (36g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Berinjela	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colher de sopa cheia (25g) 2 colheres de sopa cheias (50g) 4 colheres de sopa cheias (100g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Beterraba	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colher de sopa cheia (16g) 2 colheres de sopa cheias (32g) 4 colheres de sopa cheias (48g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Chuchu	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa cheias (30g) 3 colheres de sopa cheias (60g) 5 colheres de sopa cheias (100g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Abóbora	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa (39g) 2 1/2 colheres de sopa (65g) 4 colheres de sopa (104g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Pepino	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 fatias médias (10g) 6 fatias médias (20g) 9 fatias médias (30g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Abobrinha	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 colher de sopa rasa (10g) 1 colher de sopa rasa (20g) 2 colheres de sopa rasas (40g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Cebola	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (6g) 2 fatias médias (12g) 4 fatias médias (24g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M

MOLHOS E TEMPEROS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Óleo ou azeite para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 colher de sobremesa (2,5ml) 1 fio ou 1 colher de sobremesa (5ml) 2 fios ou 2 colheres de sobremesa (10ml)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Maionese, molho para salada, patê	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 colher de sobremesa (2,5g) 1 colher de sobremesa (5g) 2 colheres de sobremesa (10g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Shoyu	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colheres de chá (2ml) 4 colheres de chá (4ml) 8 colheres de chá (8ml)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Molho Vinagrete	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 1/2 colheres de sopa cheias (45g) 3 colheres de sopa cheias (90g) 6 colheres de sopa cheias (180g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Catchup, Mostarda	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/4 colher de sobremesa (6,3g) 1/2 colher de sobremesa (12,5g) 1 colher de sobremesa (25g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M
Sal para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 pitada (0,2g) 1 pitada (0,4g) 2 pitadas (0,7g)	<input type="radio"/> P
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> M

FRUTAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Laranja e mexerica	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 unidade média (90g) 1 unidade média (180g) 2 unidades médias (360g)	O P O M O G
Banana	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 unidade média (43g) 1 unidade média (86g) 2 unidades médias (172g)	O P O M O G
Maçã e pêra	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 unidade média (60g) 1 unidade média (120g) 2 unidades médias (240g)	O P O M O G
Mamão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/4 unidade ou 1 fatia de mamão (78g) 1/2 unidade ou 1 fatia de mamão (155g) 1 unidade ou 2 fatias de mamão (310g)	O P O M O G
Melão e melancia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 fatia de melão ou melancia (peq) (50g) 1 fatia de melão ou melancia (peq) (100g) 2 fatias de melão ou melancia (peq) (200g)	O P O M O G
Abacaxi	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 fatia média (38g) 1 fatia média (75g) 2 fatias médias (150g)	O P O M O G
Manga	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 unidade (espada) (70g) 1 unidade (espada) (140g) 2 unidades (espada) (280g)	O P O M O G
Abacate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de sopa cheia (45g) 2 colheres de sopa cheias (90g) 4 colheres de sopa cheias (180g)	O P O M O G
Goiaba (na época)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 unidade média (85g) 1 unidade média (170g) 2 unidades médias (340g)	O P O M O G
Caqui (na época)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 unidade média (55g) 1 unidade média (110g) 2 unidades médias (220g)	O P O M O G
Uva (na época)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 cacho pequeno (85g) 1 cacho pequeno (170g) 2 cachos pequenos (340g)	O P O M O G

LANCHES, SNACKS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Hot Dog, Sanduíche Hambúrguer	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade (125g) 2 unidades (250g) 3 unidades (375g)	O P O M O G
Salgadinho (Cheetos, Doritos, Torcida)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 pacote (20 g) 1 pacote (40g) 1 1/2 pacotes (60g)	O P O M O G
Pipoca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 saco pequeno (15g) 2 sacos pequenos (30g) 3 sacos pequenos (45g)	O P O M O G
Amendoim, Castanha Pará, Nozes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 colher de sopa (11g) 1 colher de sopa de amendoim (18g) 2 colheres de sopa de amendoim (37g)	O P O M O G

BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Suco Industrializado () com açúcar () sem açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo de requeijão (120ml) 1 copo de requeijão (240ml) 2 copos de requeijão (480ml)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo de requeijão (120ml) 1 copo de requeijão (240ml) 2 copos de requeijão (480ml)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo de requeijão (120ml) 1 copo de requeijão (240ml) 2 copos de requeijão (480ml)	O P O M O G
Bebida a base de soja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 dedo de copo de requeijão (35ml) 2 dedos de copo de requeijão (70ml) 1/2 copo de requeijão (120ml)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 lata (350ml) 2 latas (700ml) 4 latas (1400ml)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 taça 1 taça 2 taças	O P O M O G
Caipirinha, destilados	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 dedos de copo de requeijão (70ml) 1/2 copo de requeijão (120ml) 1 copo de requeijão (240ml)	O P O M O G

DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO	
Balas e Pirulitos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 bala ou 1/2 pirulito (5g) 2 balas ou 1 pirulito (10g) 4 balas ou 2 pirulito (20g)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de sopa (15g) 3 colheres de sopa (45g) 5 colheres de sopa (75g)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 bombom ou 1/2 unidade pequena (16g) 1 1/2 bombons ou 1 unidade pequena (32g) 3 bombons ou 2 unidades pequenas (64g)	O P O M O G
Doce de Frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 colher de sopa cheia (22g) 1 colher de sopa cheia (44g) 2 colheres de sopa cheias (88g)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de sopa cheias (50g) 3 colheres de sopa cheias (75g) 6 colheres de sopa cheias (150g)	O P O M O G
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de sopa cheias de mousse ou 1/2 fatia de torta (50g) 4 colheres de sopa cheias de mousse ou 1 fatia de torta (100g) 8 colheres de sopa cheias de mousse ou 2 fatias de torta (200g)	O P O M O G
Sorvete	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 1/2 colheres de sopa cheias (75g) 3 colheres de sopa cheias (150g) 6 colheres de sopa cheias (300g)	O P O M O G

Quando você come carne bovina ou suína, você costuma comer a gordura visível?

(1) nunca ou raramente (2) algumas vezes (3) sempre (9) não sabe

Quando você come frango ou peru, você costuma comer a pele?

(1) nunca ou raramente (2) algumas vezes (3) sempre (9) não sabe

Por favor, liste qualquer outro alimento ou preparação importante que você costuma comer ou beber PELO MENOS UMA VEZ POR SEMANA que não foram citados aqui.

ALIMENTO	FREQUÊNCIA POR SEMANA	QUANTIDADE CONSUMIDA

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

 Hospital A.C. Camargo <small>Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer</small>	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
--	---

Título do Projeto: Perfil nutricional de pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na Região Sudeste do Brasil.

Você está sendo convidado a participar de um estudo que está sendo realizado no Hospital AC Camargo.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesta pesquisa para ajudá-lo a decidir sobre sua participação.

1. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar o seu perfil nutricional antes do seu tratamento nesta instituição através do seu consumo alimentar e do seu estado nutricional.
2. Caso você aceite participar do estudo, você será convidado e responder a um questionário de avaliação clínica e um questionário sobre seus hábitos alimentares.
3. Além disso utilizaremos seu peso e sua altura para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) afim de saber como está seu peso em relação a sua altura.
4. Esse estudo não altera em nada o seu tratamento.
5. Caso você decida participar deste estudo e tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com a nutricionista **Ariana Ferrari** no telefone 011 2189-5151. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.
6. Você pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo, a qualquer momento.
7. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
8. Você tem o direito de ficar atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
9. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a pesquisa, que foram respondidas, descrevendo o estudo "Perfil nutricional de pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na Região Sudeste do Brasil". Eu discuti com um dos pesquisadores sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura do pesquisador principal

Anexo 4 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 13 de Março de 2012.

Ao
Dr. Samuel Aguiar Junior.

Ref.: Projeto de Pesquisa 1542/11
“Perfil nutricional de pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na região sudeste do Brasil”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 13/03/2012, **tomaram conhecimento e aprovaram** do seguinte documento:

- Solicitação de alteração de título de projeto de mestrado e seu adendo, datado de 16 de fevereiro de 2012.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

 <p>Hospital A.C. Camargo Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer</p>	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
---	---

Título do Projeto: Perfil nutricional de pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na Região Sudeste do Brasil.

Você está sendo convidado a participar de um estudo que está sendo realizado no Hospital AC Camargo.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesta pesquisa para ajudá-lo a decidir sobre sua participação.

1. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar o seu perfil nutricional antes do seu tratamento nesta instituição através do seu consumo alimentar e do seu estado nutricional.
2. Caso você aceite participar do estudo, você será convidado e responder a um questionário de avaliação clínica e um questionário sobre seus hábitos alimentares.
3. Além disso utilizaremos seu peso e sua altura para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) afim de saber como está seu peso em relação a sua altura.
4. Esse estudo não altera em nada o seu tratamento.
5. Caso você decida participar deste estudo e tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com a nutricionista **Ariana Ferrari** no telefone 011 2189-5151. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.
6. Você pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo, a qualquer momento.
7. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
8. Você tem o direito de ficar atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
9. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a pesquisa, que foram respondidas, descrevendo o estudo "Perfil nutricional de pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na Região Sudeste do Brasil". Eu discuti com um dos pesquisadores sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura do pesquisador principal

Anexo 4 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 13 de Março de 2012.

Ao
Dr. Samuel Aguiar Junior.

Ref.: Projeto de Pesquisa 1542/11
“Perfil nutricional de pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal em um centro de referência oncológica na região sudeste do Brasil”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 13/03/2012, **tomaram conhecimento e aprovaram** do seguinte documento:

- Solicitação de alteração de título de projeto de mestrado e seu adendo, datado de 16 de fevereiro de 2012.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa