

**ASSOCIAÇÃO DO PADRÃO DE INGESTÃO DE
BEBIDAS ALCOÓLICAS E RISCO PARA A
INCIDÊNCIA DE CÂNCER COLORRETAL**

PAULA ÂNGELA D'OLIVEIRA ARAÚJO

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Erika Maria Monteiro Santos

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Araújo, Paula Ângela D'Oliveira

Associação do padrão de ingestão de bebidas alcoólicas e risco para a incidência de câncer colorretal / Paula Ângela D'Oliveira Araújo

São Paulo, 2015

57p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientadora: Erika Maria Monteiro Santos

Descritores: 1. CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS. 2.
NEOPLASIAS COLORRETAIS/epidemiologia. 3. CARCINOGENESE.

DEDICATÓRIA

Com todo meu amor, admiração e muita saudade para o meu querido avô, Professor Rivaldo D'Oliveira. Pelo incentivo constante, bolachas tareco e boas doses de risada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus Supremo pela permissão de realizar este sonho e ultrapassar as dificuldades.

A minha família que mesmo distante fisicamente se fez presente para todo apoio que precisei.

A Professora Erika, minha orientadora, que me aceitou, compreendeu e orientou de forma tão atenciosa.

A Professora Dirce Maria Lobo Marchioni, que nos recebeu de na Faculdade de Saúde Pública da USP e com muita atenção se dispôs a compartilhar sua sabedoria da Ciência da Nutrição.

A Juliana Araújo Teixeira que auxiliou nas análises dietéticas e compartilhou suas experiências.

A minha mainha, Rosângela meu exemplo e inspiração para acreditar na realização de sonhos.

A Patrícia, minha irmã, pelo incentivo e suporte em todos os sentidos para que eu viesse e permanecesse em São Paulo, minha gratidão sem fim.

A Maria Teresa, Mite, amiga de todas as horas, que ganhei no mestrado e vou levar para toda vida.

A biblioteca da Fundação Antônio Prudente.

A todos da Secretaria da Pós-graduação.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Araújo PÂD. **Associação do padrão de ingestão de bebidas alcoólicas e risco para a incidência de câncer colorretal**. São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O Câncer colorretal (CCR) acomete homens e mulheres quase que igualmente, e a incidência tem aumentado progressivamente nas últimas décadas. Estudos evidenciam a influência dos hábitos alimentares e ingestão de álcool na carcinogênese colorretal, apesar de resultados conflitantes. **Objetivos:** Analisar a ingestão de álcool e nutrientes relacionados, e a associação com o risco de neoplasia colorretal. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional tipo caso- controle onde avaliou-se 189 casos e 163 controles através de análise de dados clínicos e Questionário de Frequência Alimentar (QFA). Correlacionou-se as diferenças entre os valores estimados de ingestão de álcool e nutrientes em um ano através do ajuste de energia e regressão logística multivariada. **Resultados:** Amostra caracterizada por 50,8%(casos) e 43,2%(controles) de pessoas do sexo masculino; A média de idade dos casos foi de 61,7 anos (DP=13,2) e a dos controles foi de 57,8 anos (DP=9,8), escolaridade alta no grupo de casos 55,8% e escolaridade média no grupo controle, 56,4% (p 0,866), A distribuição da raça, apresentou diferença estatisticamente significativa com um p= 0,011. O consumo de álcool bruto apresentou OR= 0.99824 (IC: 0.97951-1.01733, p= 0.85600), sem diferença estatisticamente significativa. Quando estratificado o consumo de álcool por raça, foi predominante a diferença entre os não brancos com um p=0.0035. **Conclusões:** Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o consumo de bruto álcool com o CCR. Foram encontradas evidências de associação entre diminuição do risco de câncer colorretal e ingestão de DFE Folato, vitamina B2, vitamina B6, metionina e colina.

SUMMARY

Araújo PÂD. [Standard association of alcohol intake and risk for the incidence of colorectal cancer]. São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Colorectal cancer (CRC) affects men and women almost equally, and the incidence has been increasing steadily. Studies show the influence of diet and alcohol intake in colorectal carcinogenesis, but the results are conflicting. **Objectives:** To analyze the intake of alcohol and related nutrients, and the association with the risk of colorectal neoplasms. **Methods:** This observational case-control with prospective data collection, we evaluated 189 cases and 163 controls through clinical evaluation and Food Frequency Questionnaire (FFQ). We evaluated the differences between estimated intake of alcohol and nutrients in a year through energy adjustment and multivariate logistic regression. **Results:** Sample characterized by 50.8% (cases) and 43.2% (controls) of males; The average age of the cases was 61.7 years (SD = 13.2) and the controls was 57.8 years (SD = 9.8), high educational level in the case group and 55.8% average schooling in the control group, 56.4% (p 0.866), The distribution of race, showed a statistically significant difference with p = 0.011. The consumption of raw alcohol presented OR = 0.99824 (CI: 0.97951- 1.01733, p = 0.85600), with no statistically significant difference. When stratified alcohol consumption by race, was predominant difference between non-whites with p = 0.0035. **Conclusions:** There was no statistically significant association between the consumption of raw alcohol with the CCR. Association evidence was found between decreased risk of colorectal cancer and intake DFE Folate, vitamin B2, vitamin B6, methionine and choline.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxo de recrutamento de indivíduos-grupo controle.....	21
Figura 2	Tamanho final do grupo controle do estudo. São Paulo 2013- 2014.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição do número e porcentagem de casos e controles, segundo características sociais e demográficas, São Paulo 2012-2014.....	31
Tabela 2	Média e Mediana do consumo de nutrientes em casos e controles. São Paulo 2012-2014.....	33
Tabela 3	Consumo de nutrientes em tercís entre casos e controles. São Paulo, 2014.....	34
Tabela 4	Modelo de Regressão Logística Múltipla para o consumo dos nutrientes (controlado por idade e raça). São Paulo, Brasil 2011-2014.....	35
Quadro 1	Fontes de Variabilidade da ingestão dietética.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Álcool desidrogenases
ALDH	Aldeído desidrogenase
CCR	Câncer colorretal
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DFE	Equivalente Dietético de Folato
DP	Desvio Padrão
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
QFA	Questionários de frequência alimentar
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Dados Epidemiológicos do Câncer Colorretal	1
1.2	Detecção Precoce de Câncer Colorretal: Exames de Rastreamento	3
1.3	Esclarecimento Populacional Sobre Prevenção do Câncer: Prevenir é Possível?	5
1.4	Importância da Alimentação na Gênese do Câncer Colorretal.....	7
1.5	Métodos de Avaliação Dietética: Questionário de Frequência Alimentar	11
1.6	Consumo de Bebidas Alcoólicas	13
2	OBJETIVOS	17
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1	Tipo de Estudo	18
3.2	Casuística.....	18
3.3	Recrutamento	20
3.4	Avaliação Clínica	22
3.5	Avaliação do Consumo Alimentar: Questionário de Frequência Alimentar	22
3.6	Variáveis do Estudo.....	25
3.7	Análises Dietéticas	25
3.8	Análise Estatística	28
3.9	Aspectos Éticos.....	29
4	RESULTADOS.....	30
4.1	Análises Iniciais	30
4.2	Análise Dietética: Caracterização das Variáveis de Consumo Alimentar	32

5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÃO	46
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Questionário de Avaliação Clínica

Anexo 3 Questionário de Frequência Alimentar

Anexo 4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 INTRODUÇÃO

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL

O envelhecimento populacional determina a alteração no perfil demográfico da população, levando a uma alteração importante no perfil de morbimortalidade, diminuindo a ocorrência das doenças infectocontagiosas e colocando as doenças crônico-degenerativas como novo centro de atenção dos problemas de doença e morte. Estima-se que em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer (Ministério da Saúde 2014).

O câncer colorretal (CCR) é um importante problema de saúde em todo o mundo. É o terceiro tipo mais comum de neoplasia, depois do câncer de pulmão e mama, sendo a quarta causa mais comum de morte por câncer (FERLAY et al. 2008). A mortalidade por CCR varia por país e é afetada pela taxa de incidência, estadiamento ao diagnóstico, dos recursos aplicados em saúde e da eficácia dos regimes de tratamento, os quais são maiores nos países desenvolvidos, onde CCR classifica como a segunda causa mais comum de morte por câncer (JEMAL et al. 2011).

A incidência CCR é maior em homens do que em mulheres, JEMAL et al. (2011) e outros fatores de risco incluem envelhecimento, sedentarismo e excesso de peso corporal, WARBURTON et al. (2010), o

tabagismo, GONG et al. (2012), uma dieta pobre em fibras, rica em carne vermelha e alimentos processados, PARKIN e BOYD (2011) além de uma história pessoal da síndrome metabólica, diabetes ou doença inflamatória intestinal (CARROLL et al. 2014).

Segundo Instituto Nacional do Câncer-INCA há grande variação regional de incidência de CCR, com maiores taxas na região sudeste, sul e centro-oeste, bem como nos estados de Sergipe, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Ceará. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na região Sudeste (22,67/ 100 mil) e terceiro nas regiões Sul (20,43/100 mil) e Centro-Oeste (12,22/ 100 mil). Na região Norte (4,48/ 100 mil), ocupa a quarta posição e, na região Nordeste, (6,19/ 100 mil) a quinta (Ministério da Saúde 2014).

As estimativas de incidência de neoplasia maligna de cólon e reto no estado de São Paulo atingem uma taxa de 26,40 casos para cada 100 mil homens, encontrando-se no segundo lugar no ranking de maior incidência no Brasil, estando atrás apenas do Rio de Janeiro com 26,49 casos para cada 100 mil homens. O CCR afeta homens e mulheres quase que igualmente, e a incidência tem aumentado, sendo a quarta neoplasia maligna mais comum em São Paulo, representando 7,3% e 7,0% de todos os casos incidentes de câncer em homens e mulheres, respectivamente (Ministério da Saúde 2014).

Estima-se que mais de 70% dos casos de câncer de cólon em homens são evitáveis por uma combinação de dieta e mudanças do

estilo de vida. As diferenças geográficas no risco de câncer colo retal e as mudanças marcantes seculares nas taxas deste tipo de câncer dentro de certas populações, sugerem que fatores ambientais e de estilo de vida, incluindo dieta e ingestão de álcool são fatores importantes que influenciam tal risco (AALTONEN et al. 2007).

1.2 DETECÇÃO PRECOCE DE CâNCER COLORRETAL: EXAMES DE RASTREAMENTO

O CCR é um paradigma de neoplasias que são passíveis de medidas preventivas, especialmente rastreamento. Atualmente, para realizá-las, existem várias estratégias que provaram ser eficientes. Nos países que organizaram programas de rastreio em nível populacional, a estratégia mais comum é o teste de sangue oculto nas fezes. Entretanto, nos últimos anos, têm surgido novos métodos que podem constituir alternativas viáveis no futuro próximo. Existem associações bem descritas de sangramento do cólon com câncer e lesões pré-cancerosas, assim define-se uma oportunidade para usar o sangue oculto nas fezes como um biomarcador para identificar indivíduos que estão em maior risco de CCR, mas a triagem em si pode aumentar as taxas de câncer observada devido à detecção precoce dos cânceres (CARROLL et al. 2014).

Temas centrais no processo de triagem são: o que determina para iniciar o rastreio e a modalidade de triagem. Com o aumento na incidência de câncer colorretal começando na sexta década de vida, o início da

triagem, aos 50 anos geralmente tem sido recomendado para aqueles considerados em médio risco (WALSH e TERDIMAN 2003). No entanto, CCR pode ocorrer antes da idade de 50 anos e o número de lesões neoplásicas encontradas na triagem colonoscópica não pode ser desconsiderado (IMPERIALE et al. 2002).

Observou-se a inclusão das ações de controle de câncer entre os 16 Objetivos Estratégicos do Ministério da Saúde para o período 2011 – 2015. Segundo as recomendações do INCA, os indivíduos acima de 50 anos de idade devem ser submetidos à pesquisa de sangue oculto nas fezes uma vez por ano, e que pessoas com exame positivo realizem exame de colonoscopia. Para indivíduos com histórico pessoal ou familiar de CCR, portadores de retocolite ulcerativa, doença de Crohn, Polipose adenomatosa familiar ou síndrome de Lynch, o INCA recomenda que se procure orientação médica (Ministério da Saúde 2011)

A *American Cancer Society*-ACS (2014) recomenda as seguintes estratégias para detecção precoce de câncer colorretal em indivíduos saudáveis, assintomáticos, sem fatores de alto risco, e com idade igual ou superior a 50 anos: sangue oculto nas fezes e teste imunoquímico fecal uma vez ao ano; teste de DNA nas fezes com intervalo não especificado. Casos algum resultado de exame positivo, a colonoscopia deverá ser realizada. O teste de triagem deve mostrar a discriminação adequada entre os que têm a doença e, criticamente, definir a sensibilidade e especificidade clínica do teste e da forma como ele é implementado, identificando o número de

indivíduos que é logisticamente e financeiramente aceitável para encaminhamento aos serviços de colonoscopia.

1.3 ESCLARECIMENTO POPULACIONAL SOBRE PREVENÇÃO DO CâNCER: PREVENIR É POSSÍVEL?

A Organização Mundial da Saúde considera que cerca de 40% das mortes por câncer poderia ser evitada, o que faz da prevenção um componente essencial de todos os planos de controle do câncer. Neste contexto, cabe definir quais fatores podem contribuir para o desenvolvimento do câncer considerando que sua origem se dá por condições multifatoriais (OMS 2011).

O desenvolvimento de várias formas comuns de câncer resultam da interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo um dos mais notáveis a dieta. Para o câncer de cólon e reto, os fatores protetores mais importantes são a atividade física e o consumo de alimentos que contêm fibra dietética, ou seja, aqueles de origem vegetal, tais como: frutas, hortaliças (legumes e verduras) e cereais integrais (Ministério da Saúde 2014).

Por outro lado, são fatores de risco para esse tipo de câncer: carne vermelha, carnes processadas (como mortadelas, presuntos, salsichas, linguiças), bebidas alcoólicas, tabagismo, gordura corporal e abdominal. Outros fatores de risco são a história familiar de câncer colorretal, a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças

crônicas do intestino e a idade, uma vez que tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam com a idade. Provavelmente devido a isso, a maioria dos cânceres de cólon e reto (cerca de 75%) se dá de forma esporádica, surgindo de mutações somáticas e evolução do clone celular tumoral (Ministério da Saúde 2014).

Quais medidas seriam eficazes para reduzir ou evitar a exposição a fatores que aumentam a possibilidade de um indivíduo desenvolver um determinado tipo de câncer, ou seja, mostra-se importante definir quais seriam os fatores de risco. A prevenção com ênfase nos fatores associados ao estilo de vida, em todas as idades, e com intervenções de combate a agentes ambientais e ocupacionais cancerígenos, pode trazer bons resultados na redução do câncer.

Existem vários fatores associados com uma diminuição do risco de CCR: atividade física, a terapia hormonal em mulheres pós-menopáusicas, uso de aspirina e o consumo de frutas e hortaliças. A meta-análise de JOHNSON et al. (2013) mostrou resultados mistos em relação a esses fatores publicados, os seguintes fatores de risco estavam significativamente associados com o risco de CCR: IMC, o consumo de cigarros, consumo de carne vermelha, história familiar de CCR. Entretanto, estes autores encontram um aumento no risco CCR associado com álcool e carne processada, mas não foram consideradas diferenças estatisticamente significativas.

1.4 IMPORTÂNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA GÊNESE DO CÂNCER COLORETAL

As evidências suportam que o câncer colorretal tem a etiologia ambiental, pois a predisposição genética parece explicar apenas uma pequena proporção de casos. Dentre as características de estilo de vida modificáveis, a influência da dieta parece ser um dos componentes mais importantes. Os alimentos e nutrientes agem sinergicamente, e não de forma isolada, neste contexto, estudos epidemiológicos têm estabelecido uma forte ligação entre alguns fatores dietéticos, como a fibra e carne vermelha ou processada, e o risco de desenvolvimento de CCR (NORAT et al. 2010).

Embora a maioria dos estudos têm-se centrado principalmente nos alimentos ou nutrientes individuais, DIXON et al. (2004) e KIM et al. (2005) investigaram o papel do padrão alimentar sobre a incidência deste câncer. Os padrões alimentares identificados em pesquisas anteriores incluem frequentemente padrões 'ocidental' e 'prudente'. A adesão ao padrão de dieta ocidental, caracterizada por um consumo elevado de carne, gordura, doces e sobremesas, muitas vezes é associado com aumento do risco de CCR (KWAN et al. 2009); a adesão ao padrão prudente, caracterizado por consumo elevado de frutas, vegetais, peixes e aves, muitas vezes mostra uma inversa associação com o risco de CCR (ZHU et al. 2013).

A maioria dos estudos epidemiológicos avaliou os efeitos de macronutrientes, alimentos e outros fatores dietéticos sobre o risco de CCR. A pesquisa com essa abordagem, permite que os investigadores a compreendam o potencial e mecanismos biológicos além de observar associações subjacentes. Assim, investigação de nutrientes individuais associada a padrões globais de dieta poderia dar suporte a dados baseados em evidências, ao avaliar a dieta e o risco CCR e captura das relações sinérgicas entre seus constituintes (GERBER 2001; HU 2002; DAHM et al. 2010).

Fatores dietéticos são considerados de influência mais relevante sobre o risco de CCR, embora os efeitos específicos de micro e macronutrientes permanecem controversos (CHAN e GIOVANNUCCI 2010). Os dados de pesquisas anteriores evidenciam os fatores que individualmente podem aumentar o risco de CCR dentre eles o consumo elevado de energia total, gordura saturadas e ácidos graxos *trans*, carne vermelha e processada, e álcool (SHIKE 1999; GIOVANNUCCI 2003; BANQUÉ et al. 2012).

Frutas e legumes contêm diversos componentes anticancerígenas, tais como vitaminas antioxidantes, folato, fibras e protease inibidores estão associados a uma maior proteção contra as mutações de danos ao DNA (FREI e HIGDON 2003). Por sua vez, vários outros micronutrientes dietéticos, incluindo vitaminas C e E, são responsáveis por efeitos anticarcinogênicos com base nas suas propriedades antioxidantes ou anti-inflamatórias relatadas em estudos observacionais (BANQUÉ et al. 2012).

Outro efeito protetor associado ao consumo de frutas e dos vegetais contra o CCR tem sido apoiado por muitos estudos epidemiológicos, sugerindo um papel potencial dos carotenóides, que são frequentemente encontradas nesses alimentos. Vários mecanismos têm sido propostos relacionando as propriedades antioxidantes dos carotenoides na prevenção do câncer (NISHINO et al. 2002; RAO e RAO 2007). Os carotenóides podem também reforçar junções de comunicação e aumentar a resposta imune. Além disso, alguns carotenóides, tais como α -e β -caroteno e β -criptoxantina, têm atividade pró-vitamina A (PARK et al. 2009).

Dentre os micronutrientes, a vitamina D também pode desempenhar um papel importante no controle do câncer, a partir do crescimento celular e modulação da apoptose e reduzindo a angiogênese (DEEB et al. 2007). Por sua vez, o ácido fólico, vitamina hidrossolúvel do complexo B (B9), tem sido amplamente investigada como um candidato a agente de quimioprevenção ao CCR, dado o seu envolvimento fisiológico fundamental na chave de processos, tais como metabolismo de carbono-1, a síntese de ácido nucleico, e modificação epigenética (PARK et al. 2002; DUTHIE 2011). No entanto, a relação entre folato e carcinogênese colorretal parece ser bastante complexa (ULRICH e POTTER 2007; MASON 2011; RAZZAK et al. 2012). Considerando a vitamina B6, baixos níveis desta vitamina podem aumentar risco de CCR através de aberrações na síntese, reparação, e metilação de DNA (SELHUB e FOLATE 2002).

Dos muitos fatores ambientais e alimentares que se pensa estar envolvida na modificação de risco, a fibra dietética tem sido pensada por ser associada com um risco reduzido de cancer. Para apoiar esta associação, foram estabelecidos mecanismos identificados em sistemas experimentais de humanos e animais em que a fibra no cólon pode inibir a carcinogênese na mucosa retal (HU 2002; NGUYEN 2006; DAHM et al. 2010). Estas tem sido propostas para diluir cancerígenos fecais, modular o trânsito colônico, uma vez que, alteram o metabolismo de ácidos biliares, reduzem o pH do cólon, e aumentam a proporção de ácidos graxos de cadeia curta livres (CHAN e GIOVANNUCCI 2010).

A respeito do consumo de ácidos graxos *trans* e neoplasia colorretal há ainda pouca informação publicada, mas existem vários mecanismos pelos quais os ácidos graxos *trans* podem influenciar o risco desta neoplasia. Por exemplo, o consumo de ácido graxo *trans* pode conduzir a um risco elevado de desenvolver adenomas colorretais, alterando a concentração de ácidos graxos ou ácidos biliares normalmente presentes no cólon (COLANDRE et al. 2003). Este pode resultar em irritação da mucosa do cólon, aumentando estresse oxidativo sendo associado com marcadores de estresse KUHNT et al. (2006) e de inflamação sistêmica (MOZAFFARIAN et al. 2004).

1.5 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DIETÉTICA: QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Se a alimentação está associada a risco de CCR, é razoável supor que a associação pode ser modificada pela qualidade da alimentação (MEKARY et al. 2012). Entretanto, medir a ingestão habitual de um indivíduo com relação aos constituintes alimentares, em estudos prospectivos alimentares é um desafio. Dados sobre porções de alimentos e tipos são quase universalmente avaliadas por questionários de frequência alimentar (QFA). No entanto, os dados do QFA estão sujeitos a erros sistemáticos de acordo com a idade dos participantes, sexo, índice de massa corporal, bem como erros aleatórios (SUBAR et al. 2003; DAHM et al. 2010).

WILLETT (1998) já considerava que um dos principais desafios da pesquisa em epidemiologia figura como o desenvolvimento de métodos práticos, válidos e viáveis de mensuração de dietas individuais.

Antecipadamente é importante destacar a limitação que os métodos de avaliação de ingestão alimentar apresentam. Os QFA apresentam as vantagens de sua aplicabilidade em um grande número de indivíduos, o baixo custo e a possibilidade de estimar a ingestão alimentar referentes a um longo período de tempo, em média, o último ano (LIVINGSTONE e BLACK 2001). Apesar de sua menor exatidão em relação a outros métodos de avaliação de consumo alimentar, o QFA classifica os indivíduos segundo tercís, quartis ou quintis de consumo,

permitindo a análise de tendência de risco segundo o grau de exposição e diferenças entre concentrações extremas de ingestão. Assim, considerando que o QFA permite avaliar e medir a variação do consumo entre indivíduos, tem sido considerado o mais adequado à estimativa de riscos.

FISBERG et al. (2005), esclarecem que o QFA foi desenhado para obter informações qualitativas, semi-quantitativas ou quantitativas sobre o padrão alimentar e a ingestão de alimentos ou nutrientes específicos, sendo que um dos objetivos implícitos seria conhecer o consumo habitual de alimentos por um grupo populacional. Este instrumento possui basicamente dois componentes: uma lista de alimentos e um espaço para a resposta da frequência que o indivíduo consome cada alimento, em unidade de tempo. A lista é composta pelo maior número de alimentos que incluem os nutrientes de interesse da dieta. Possui a vantagem de não alterar o padrão de consumo, já que a coleta é de consumo retrospectivo e minimiza a variação intrapessoal ao longo dos dias.

Entretanto, como todo instrumento de investigação apresenta algumas desvantagens, a saber: depende da memória dos entrevistados quanto aos hábitos alimentares passados; pode haver limitações em analfabetos e idosos; a informação de alimentação atual pode gerar um viés na alimentação passada; dificuldade para o entrevistador conforme o número e a complexidade da lista de alimentos e a quantificação pouco exata.

1.6 CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS

Muitos estudos investigaram o risco de cancer associado ao tipo de bebida e à quantidade de álcool, bem como o possível efeito multiplicativo entre esses fatores. Como descrito, os fatores de hábito de vida têm sido associados com aumento do risco de CCR, portanto, as modificações de diretrizes de triagem para incluir esses fatores podem identificar pacientes que estão em um risco mais elevado do que a média, e solicitar exames mais cedo. O desenvolvimento da maioria dos cânceres requer múltiplas etapas que ocorrem ao longo de muitos anos. Assim, alguns tipos de câncer podem ser evitados pela eliminação à exposição de fatores determinantes (MARCHIONI 2003).

O consumo de álcool é um fator de risco potencialmente modificável que tem sido associado a múltiplos cânceres do trato gastrointestinal incluindo orofaringe e câncer de células escamosas do esôfago (PANDEYA et al. 2009). A respeito do CCR, a evidência é conflitante. Estudos prévios têm relatado uma positiva e fraca relação entre o consumo de álcool e CCR, especialmente para ingestão excessiva de álcool- mais de 30g de álcool por dia (CHO et al. 2004). Outros estudos, no entanto sugerem uma relação inversa entre o álcool e CCR, especialmente o vinho (PARK et al. 2009). O efeito da ingestão de cerveja no CRC é incerto. Poucos estudos se concentraram na relação entre álcool e câncer retal especificamente. Além disso, muitos estudos desta associação ocorreram em países europeus, ou na América do

Norte (CROCKETT et al. 2011), onde os determinantes sociais de consumo de bebida alcoólica diferem dos padrões brasileiros.

De acordo com um abrangente relatório *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (2007) e da OMS (2011), sugerem dados da influência de dose-resposta em risco de CCR, com ingestão de álcool superior a 30 g/d mostra uma forma convincente associação positiva para os homens, com maior incerteza sobre riscos relacionados com a ingestão de álcool entre as mulheres CRC (RAZZAK et al. 2011).

De acordo com a *International Agency for Cancer Research - IARC* (2010) as bebidas alcoólicas foram classificados como "cancerígenos para os seres humanos" (grupo 1), com forte evidência de uma relação causal potencialmente entre a ingestão de álcool em excesso e 7 tipos específicos de câncer, incluindo CCR (BAAN et al. 2007). O consumo médio mundial é 6,13 litros / ano, o que equivale a 17 g/dia. Opiniões de especialistas da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (2007) confirmam o envolvimento de álcool em etiologia CCR. Dentre outras hipóteses, o álcool pode afetar a absorção intestinal, o metabolismo hepatobiliar e a excreção renal de folato e pode interferir no status de retinol WANG (2005), proporcionando assim um ambiente de maior promoção tumoral e estresse oxidativo.

O relatório do World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute of Cancer Research (AICR) identificaram 24 estudos de coorte que

investigaram a associação entre bebidas alcoólicas e 13 sobre etanol e CCR, os resultados apontam em sua maioria para o aumento de risco quanto maior a ingestão. Observou-se uma correlação mais forte para homens do que mulheres com o aumento dos riscos específicos de gênero sendo 11% para os homens e 7% para as mulheres. Essa diferença de gênero pode ser atribuída pelo maior espectro de consumo de álcool dos homens, permitindo a identificação de associação, ou que podem haver diferenças relacionadas com hormônios envolvidos no metabolismo do álcool, interferindo na susceptibilidade ao risco (ROSWALL e WEIDERPASS 2015).

O mecanismo patológico exato da ingestão de álcool no papel da carcinogenicidade colorretal é desconhecido, mas suspeita-se que o acetaldeído, metabólito de álcool, um produto de oxidação do álcool pode ser o principal agente, podendo contribuir para a formação de radicais livres e para a proliferação do tecido da mucosa (SEITZ e STICKEL 2010).

O acetaldeído removido a partir do sangue por meio de uma segunda reação, catalizada pela aldeído desidrogenase (ALDH) e há a oxidação em acetate. A eficiência de cada uma destas reações depende de várias enzimas como a álcool desidrogenases (ADH) e aldeído desidrogenases, que são codificados por genes diferentes, nos quais podem ter diversos variantes (EDENBERG 2007).

Portanto, o risco de incidência de CCR em relação ao consumo de álcool poderia ser também modulado por fatores genéticos, como a

eficácia em conversão de etanol em acetaldeído, e sua subsequente conversão em acetato, sendo largamente determinada pelos genes familiares de ADH e ALDH (EDENBERG 2007; FERRARI et al. 2012).

Considerando a existência de evidências de que hábitos alimentares e ingestão de álcool agem na carcinogênese colorretal. Portanto, o presente estudo objetiva esclarecer a relação entre a quantidade e frequência do consumo de álcool, e determinar a associação entre consumo de álcool e o risco de CCR, considerando a escassez de evidências na literatura sobre o tema na população brasileira.

2 OBJETIVOS

Verificar associação entre o consumo de álcool bruto e o risco de câncer colorretal.

Verificar associação entre os nutrientes do ciclo do carbono e o risco de câncer colorretal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo caso controle.

3.2 CASUÍSTICA

O grupo de **casos** foi constituído por 189 pacientes portadores de adenocarcinoma de colon ou reto, admitidos no Departamento de Cirurgia Pélvica – Núcleo de Tumores Colorretais do A.C. Camargo Cancer Center, em qualquer estágio da doença, com indicação de intervenção cirúrgica sobre o sítio primário; ou portadores de lesões adenomatosas de alto risco, tratados por cirurgia.

A população dos casos foi recrutada consecutivamente, a partir da admissão de casos novos atendidos no período de maio de 2011 a maio de 2012.

Foram considerados critérios de exclusão para pacientes com câncer ou adenomas com displasia de alto grau: (1) pacientes previamente submetidos à cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia para tumor colorretal; (2) pacientes com tumores de cólon ou reto recidivado; (3) tratamento prévio com quimioterapia para outra neoplasia nos últimos três meses; (4) pacientes que durante a entrevista não apresentaram condições clínicas

e/ou compreensão durante o preenchimento dos questionários; (5) pacientes que não aceitaram e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O grupo **controle** foi constituído por 173 indivíduos saudáveis, sem evidência de neoplasia colorretal recrutados em programas de rastreamento (colonoscopia e teste de sangue oculto nas fezes) no período de outubro de 2012 a abril de 2014.

Foram considerados critérios de exclusão para o grupo controle: (1) antecedente de adenocarcinoma de cólon ou reto; (2) antecedente de outra neoplasia maligna do aparelho digestivo; (3) Polipose Adenomatosa Familiar; (4) adenomas com mais de 10 mm, ou com displasia severa ou em número superior a 3 pólipos; (5) pacientes em vigência de tratamento quimioterápico para outra neoplasia; (6) pacientes que durante a entrevista não apresentaram condições clínicas e/ou compreensão durante o preenchimento dos questionários; (7) pacientes que não aceitaram e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3 RECRUTAMENTO

A) Grupo de casos

Para o grupo de casos a coleta de dados foi realizada previamente no trabalho de FERRARI (2012) baseada no fluxo de casos novos de pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia Pélvica do A.C. Camargo Cancer Center. Os pacientes admitidos no hospital, após diagnóstico confirmado de adenocarcinoma colorretal em consulta médica, convidados para a pesquisa no ambulatório do Núcleo de Tumores Colorretais.

B) Grupo de controles

Para o grupo controle foram selecionados indivíduos assintomáticos que procuram os ambulatórios para prevenção de câncer em dois departamentos.

1 Setor de Colonoscopia

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo antes da realização do exame. Após a confirmação do resultado, os critérios de inclusão foram verificados, e se preenchidos, o paciente foi incluído na amostra;

2 Campanha de diagnóstico precoce do A.C.Camargo, para o SUS

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo após indicação médica de realizar pesquisa de sangue oculto nas fezes. Quando o resultado deste exame era negativo estes foram incluídos na amostra do estudo, quando foi positivo, foram encaminhados para o setor da colonoscopia, e incluído no estudo se o resultado do exame foi normal.

No grupo controle foram entrevistados 406 indivíduos, sendo 162 indivíduos captados na colonoscopia e 244 indivíduos captados na campanha de prevenção e diagnóstico precoce para o SUS (Figura 1).

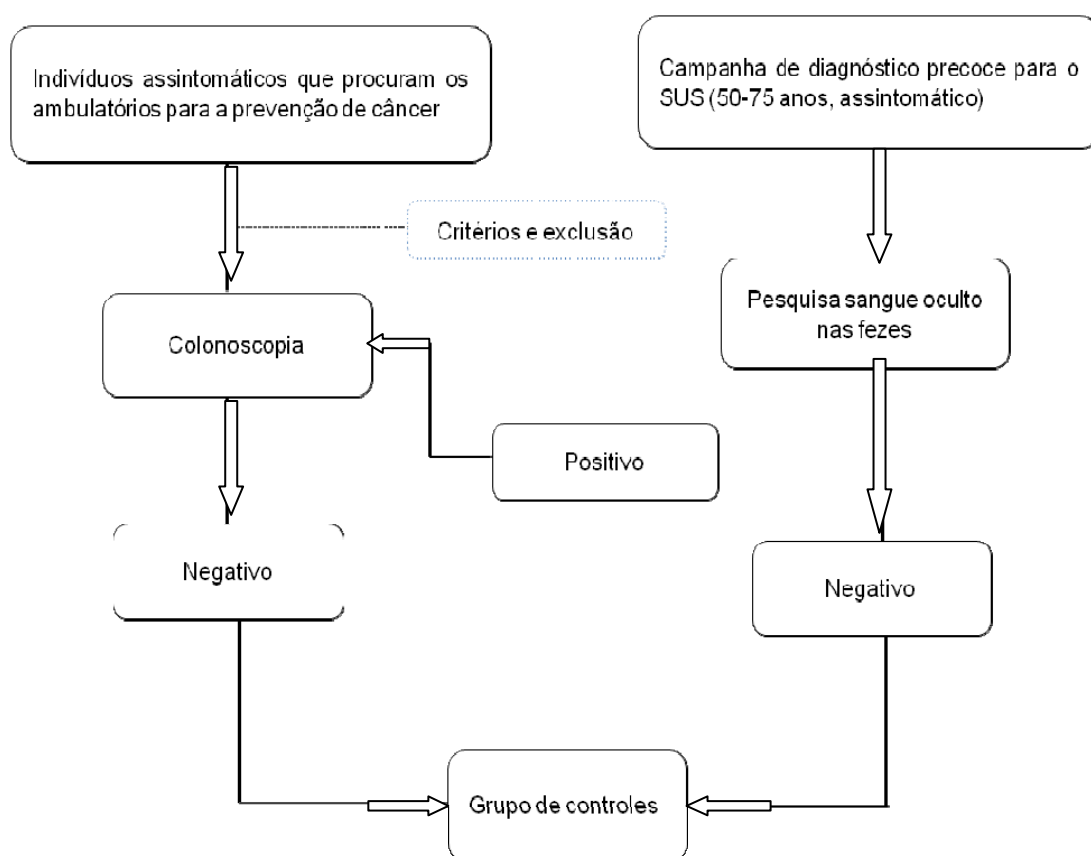


Figura 1 - Fluxo de recrutamento de indivíduos- grupo controle.

3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O questionário de Avaliação Clínica (Anexo 2) compreende perguntas relacionadas a questões sociodemográficas, história pessoal e familiar de câncer, patologias associadas, hábitos de estilo de vida. As variáveis que foram incorporadas ao nosso estudo são apresentadas abaixo. Estes dados foram primeiramente compilados em planilha de Microsoft Excel 2010, depois exportado para análise no Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). As variáveis sócio-demográficas selecionadas foram:

- Idade
- Gênero
- Raça
- Grau de Escolaridade

3.5 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR: QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Para a avaliação do consumo alimentar do folato, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, álcool, colina, betaína, metionina, energia foi utilizado o QFA previamente validado pelo estudo de LAMEZA (2010), “Validação de questionário de frequência alimentar para pacientes tratados de câncer colorretal” (Anexo 3). As porções desse questionário foram elaboradas baseadas no consumo habitual de residentes do município de São Paulo, desenvolvido com base no Recordatório 24h 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).

Durante o preenchimento do QFA foi solicitado ao paciente para recordar da 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).

O consumo de álcool foi avaliado através de relato da frequência, quantidade e tipos de bebidas consumidas diariamente, semanalmente, mensalmente ou anualmente similarmente a outras análises, através do preenchimento do QFA. As bebidas alcoólicas foram subdivididas em três tipos: cerveja; vinho; caipirinha e destilados.

Para a padronização dos questionários dietéticos, antes da digitação dos dados do QFA procedeu-se a uma criteriosa revisão dos questionários para observar a presença de erros no preenchimento como itens em branco ou com mais de uma opção assinalada. Também foram avaliados os itens relativos aos campos adicionais, quando alguns alimentos foram referidos no tópico final do instrumento em pergunta aberta.

Estes alimentos adicionais foram avaliados quanto à semelhança das propriedades nutricionais de itens alimentares de perguntas fechadas do QFA, alterando-se assim a frequência de consumo inicial referida e,

ainda, foram desconsiderados caso estes alimentos referidos não representassem um consumo com frequência igual ou superior de uma vez por semana e que não alterassem o consumo de algum item alimentar do instrumento. Para obtenção de dados fidedignos nos casos de questionários incompletos ou não entregues, procedeu-se à resposta do questionário via chamada telefônica.

As ingestões referidas de alimentos foram inseridas e convertidas em valores de energia e nutrientes através do software Epi Info® Versão 7.0 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. Através da construção do banco de dados com os valores dos nutrientes de interesse referentes a um dia de dieta de cada participante, foi possível estabelecer o consumo alimentar habitual bruto. Realizou-se a dupla checagem para eliminação de eventuais erros. Após a inserção de dados no software Epi Info®, o banco de dados foi exportado via planilha de Excel 2010 para Windows.

Para a construção da conversão dos 110 itens alimentares (em gramas) para 185 nutrientes (em suas unidades de medidas) foi utilizado o software Stata (STATA CORP 2007). Para os valores dos nutrientes de interesse, estabeleceram o consumo alimentar habitual bruto. Para análise, denominou-se as variáveis consumo bruto e o consumo ajustado pela energia (descrito no item análises dietéticas).

3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis de interesse do estudo foram:

- Consumo de etanol;
- Consumo de colina;
- Consumo de metionina;

As variáveis sociodemográficas utilizadas foram:

- Idade:
- Sexo: feminino e masculino;
- Escolaridade: ensino fundamental; ensino médio; ensino superior;
- Raça: Branca, negra, parda, amarela;

3.7 ANÁLISES DIETÉTICAS

A) Ajuste de Folato: foram considerados: os valores de folato natural e folato sintético. Para o folato sintético da dieta foi considerado os níveis fortificação obrigatória de farinhas de trigo e milho (150 µg de ácido fólico/100 g de farinha) que foi praticada no Brasil desde 2004 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA 2002). 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 foram consideradas. As correções foram calculadas e foram determinados os valores do equivalente dietético de folato (DFE), considerando 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:

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

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

Foram também observados os valores de ácido fólico ingerido através de suplementação (folato sintético do suplemento), no entanto, no grupo controle nenhuma suplementação foi referida.

B) Ajuste por Energia: a quantidade de nutrientes consumida pode ser influenciada pelo valor energético da dieta, sendo necessário controlar este efeito ao se analisar variáveis de consumo alimentar. O ajuste por energia pode ser realizado de acordo com WILLETT e STAMPFER (1986).

A proposta do ajuste pela energia consiste em controlar os fatores de confusão pelo consumo total de energia e remover as variações externas.

O cálculo do ajuste dos nutrientes considera o nutriente residual. O nutriente residual é o consumo do nutriente ajustado pela energia, calculado acrescentando-se o resíduo de um modelo de regressão linear

simples com o total de energia ingerido como variável independente e o valor absoluto do nutriente como variável dependente (WILLETT e STAMPFER 1986). O cálculo do nutriente residual é determinado por 4 equações (JAIME et al. 2003).

O primeiro passo para estimar o valor do nutriente residual é determinar a quantidade estimada de nutriente (Y_e) que o indivíduo deveria consumir com a sua média de consumo de energia, o que pode ser feito utilizando a equação1:

Equação 1

$$Y_e = \beta_0 + \beta_1 (\text{média do consumo energético do indivíduo})$$

Após a definição dos coeficientes de regressão (β_0 e β_1), calculou-se o resíduo (Y_r), pela diferença entre os valores estimado (Y_e) e observado (Y_o) do nutriente:

Equação 2

$$Y_r = Y_o - Y_e$$

Como o resíduo é diferente para cada pessoa que compõe a população e apresenta média zero (0), incluindo valores negativos e positivos, no cálculo do nutriente residual (Y_a) é necessário adicionar uma constante. Neste sentido, WILLETT e STAMPFER (1986) propõem o cálculo do consumo do nutriente estimado por uma constante (Y_c), que permitiria a estimativa da quantidade de nutriente que o indivíduo deveria consumir com a média de consumo de energia da sua população:

Equação 3

$$Y_c = \beta_0 + \beta_1 \text{ (média do consumo energético da população)}$$

O nutriente residual (Y_a) seria o valor de consumo do nutriente ingerido não correlacionado com o total de energia consumida (WILLETT e STAMPFER 1986). O cálculo do Y_a se segue:

Equação 4

$$Y_a = Y_r + Y_c$$

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar a associação do etanol e nutrientes do ciclo de carbono com a presença de câncer colorretal, foi realizado teste de associação qui-quadrado, e as variáveis com $p < 0,20$ selecionadas para o modelo de regressão logística múltipla. No modelo foram utilizadas as variáveis sociodemográficas como variáveis de controle (idade e raça).

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi conduzido de acordo com as Resoluções (Conselho Nacional de Saúde- CNS 196/96; 251/97), e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Câncer Center sob o registro nº 1861/14B (CNS 1996, 1997) (Anexo 1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado a todos os participantes, após orientação sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, oferecendo oportunidade para o esclarecimento das dúvidas.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISES INICIAIS

Foram incluídos 189 casos e 163 controles, o que constituiu uma amostra de 352 com análise dietética.

Dos controles foram entrevistados 406 indivíduos, dos quais 163 foram elegíveis para o estudo, perfazendo um índice de perdas de 59,85%.

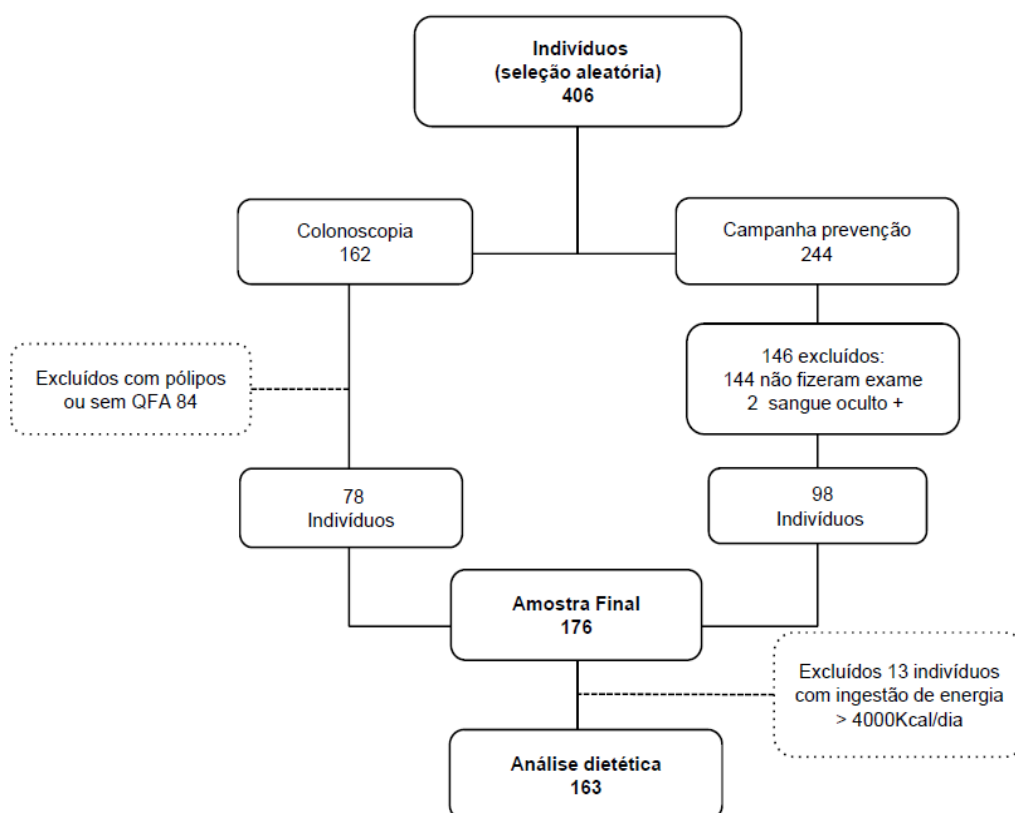


Figura 2 - Tamanho final do grupo controle do estudo. São Paulo 2013-2014.

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra, descreve as variáveis sociais e demográficas- número e porcentagem, por sexo, grupo etário, escolaridade e raça dos participantes. No que se refere a média de idade, foi 71,6 (DP 13,19) entre os casos e 57,7 (DP 9,96) entre os controles, e essa diferença foi estatisticamente significativa de acordo com o teste t.

Verifica-se que a amostra foi composta por 50,8% e 42,3% de pessoas do sexo masculino no grupo caso e controle, respectivamente ($p=0,113$).

Quanto ao nível de escolaridade, predominou a escolaridade superior no grupo de casos 45,5% e no grupo controle, 39,5% ($p=0,167$).

A distribuição por raça declarada no grupo de casos foi de 18,5% brancos, 73% negros e pardos e 8,5% amarelos. No grupo controle a distribuição foi de 56,4% brancos, 32,1% negros e pardos e 11,5% amarelos com uma associação linear ($p < 0,001$).

Tabela 1 - Distribuição do número e porcentagem de casos e controles, segundo características sociais e demográficas, São Paulo 2012-2014.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>Casos</i>		<i>Controles</i>		<i>p</i>
		N	%	N	%	
Sexo	Feminino	93	49,2	94	57,7	0,113
	Masculino	96	50,8	69	42,3	
Raça	Branca	35	18,5	88	56,4	<0,01
	Pardos/ Negros	138	73,0	50	32,1	
	Amarela	16	8,5	18	11,5	
Escolaridade	Ensino fundamental	62	32,8	47	29,9	0,167
	Ensino médio	41	21,7	48	30,6	
	Ensino superior	86	45,5	62	39,5	

4.2 ANÁLISE DIETÉTICA: CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE CONSUMO ALIMENTAR

A Tabela 2 apresenta as associações da ingestão de nutrientes (brutos) com o risco de neoplasia colorretal.

Para o álcool, análise por grama bruta consumida não representou diferença estatisticamente significativa ($p=0,039$).

Quanto aos nutrientes, destaca-se os dados referentes a vitamina B2, vitamina B12, metionina, DFE folato, colina, apresentaram-se como fator de proteção, diminuindo o risco associado a CCR, com significância estatística, com um valor de p de $<0,001$. Os demais nutrientes apresentaram fator protetor, no entanto sem significância estatística.

Tabela 2 - Média e mediana do consumo de nutrientes em casos e controles. São Paulo, 2014.

Variáveis		Caso (n=189)	Controle (n=163)	Valor p*
Energia	Média	3144,58	2078,56	<0,001
	Mediana	2959,56	2007,61	
Lipídeo	Média	103,35	72,61	<0,001
	Mediana	94,92	67,92	
Carboidrato	Média	434,48	275,28	<0,001
	Mediana	376,96	258,49	
Proteína	Média	122,31	91,25	<0,001
	Mediana	112,20	84,66	
Álcool	Média	8,41	4,50	0,039
	Mediana	0,68	0,39	
Vitamina B2	Média	2,46	1,88	<0,001
	Mediana	2,31	1,78	
Vitamina B6	Média	2,95	2,50	0,005
	Mediana	2,62	2,32	
Vitamina B12	Média	7,75	5,90	<0,001
	Mediana	6,88	5,52	
Metionina	Média	2,71	2,00	<0,001
	Mediana	2,46	1,89	
Folato sintético	Média	146,61	114,30	0,001
	Mediana	130,40	99,43	
DFE folato	Média	625,43	519,18	<0,001
	Mediana	589,11	489,15	
Colina	Média	449,85	351,20	<0,001
	Mediana	411,59	328,07	
Betaína	Média	255,58	211,01	0,018
	Mediana	201,57	176,59	

*Significância estatística de acordo com o Teste t.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos nutrientes em tercís de consumo, demonstrando que os seguintes nutrientes conferiram proteção para CCR com significância estatística: vitamina B2, vitamina B12, metionina, folato sintético, DFE folato e colina.

Tabela 3 - Consumo de nutrientes em tercís entre casos e controles. São Paulo, 2014.

<i>Variáveis</i>	<i>Tercís</i>	<i>Casos N (%)</i>	<i>Controle N (%)</i>	<i>p</i>
Energia	<2035,00	29 (15,3)	87 (53,4)	<0,001
	2035,00-2931,00	63 (33,3)	53 (32,5)	
	>2931,00	97 (51,3)	23 (14,1)	
Lipídeo	<68,340	33 (17,5)	83 (50,9)	<0,001
	68,340-99,260	70 (37,0)	47 (28,8)	
	>99,260	86 (45,5)	33 (20,2)	
Carboidrato	<263,550	31 (16,4)	85 (52,1)	<0,001
	263,550-381,360	64 (33,9)	52 (31,9)	
	>381,360	94 (49,7)	26 (16,0)	
Proteína	<81,510	44 (23,3)	72 (44,2)	<0,001
	81,510-116,140	60 (31,7)	56 (34,4)	
	>116,140	85 (45)	35 (21,5)	
Álcool	<0,120	61 (32,3)	61 (37,4)	0,537
	0,120-2,560	60 (31,7)	51 (31,3)	
	>2,560	68 (36,0)	51 (31,3)	
Vitamina B2	<1,730	42 (22,2)	74 (45,4)	<0,001
	1,730-2,380	59 (31,2)	58 (35,6)	
	>2,380	88 (46,6)	31 (19,0)	
Vitamina B6	<2,020	56 (29,6)	60 (36,8)	0,212
	2,020-2,870	62 (32,8)	55 (33,7)	
	>2,870	71 (37,6)	48 (29,4)	
Vitamina B12	<5,010	44 (23,3)	72 (44,2)	0,000
	5,010-7,610	63 (33,3)	53 (32,5)	
	>7,610	82 (43,4)	38 (23,3)	
Metionina	<1,780	43 (22,8)	73 (44,8)	0,000
	1,780-2,560	65 (34,4)	51 (31,3)	
	>2,560	81 (42,9)	39 (23,9)	
Folato sintético	<86,770	50 (26,5)	66 (40,5)	0,000
	86,770-144,340	56 (29,6)	60 (36,8)	
	>144,340	83 (43,9)	37 (22,7)	
DFE folato	<455,340	49 (25,9)	67 (41,1)	0,000
	455,340-610,520	57 (30,2)	59 (36,2)	
	>610,520	83 (43,9)	37 (22,7)	
Colina	<311,140	44 (23,3)	72 (44,2)	0,000
	311,140-434,910	61 (32,3)	55 (33,7)	
	>434,910	84 (44,4)	36 (22,1)	
Betaina	<148,240	52 (27,5)	64 (39,3)	0,057
	148,240-240,900	66 (34,9)	51 (31,3)	
	>240,900	71 (37,6)	48 (29,4)	

A Tabela 4 apresenta os dados do Modelo de Regressão Logística Múltipla para o consumo dos nutrientes (controlado por idade e raça). Os dados apresentaram significância estatística para valores que conferiram proteção com significância estatística, tanto para o tercil de consumo intermediário, como para o tercil de consumo superior. Os demais nutrientes apresentaram valores que conferiram proteção, sem significância estatística.

Tabela 4 - Modelo de Regressão Logística Múltipla para o consumo dos nutrientes (controlado por idade e raça). São Paulo, Brasil 2011-2014.

<i>Nutriente(R*)</i>	<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Energia	Caso-controle	Caso	1		<0,001
		Controle	0,19	0,11-0,33	
	Idade	-	0,98	0,96-0,99	0,028
	Raça	Não Branca	1		0,013
		Branca	2,10	1,18-3,78	
Lipídeo	Caso-controle	Caso	1		<0,001
		Controle	0,367	0,22-0,62	
	Idade	-	0,98	0,96-0,99	0,013
	Raça	Não Branca	1		0,012
		Branca	2,05	1,18-3,58	
Carboidrato	Caso-controle	Caso	1		<0,001
		Controle	0,24	0,14-0,42	
	Idade	-	0,98	0,96-1,00	0,087
	Raça	Não Branca	1		0,006
		Branca	2,25	1,27-4,01	
Proteína	Caso-controle	Caso	1		<0,001
		Controle	0,39	0,23-0,65	
	Idade	-	0,99	0,98-1,02	0,966
	Raça	Não Branca	1		0,085
		Branca	1,61	0,94-2,77	
Vitamina B2	Caso-controle	Caso	1		<0,001
		Controle	0,32	0,19-0,55	
	Idade	-	0,99	0,99-1,03	0,603
	Raça	Não Branca	1		0,145
		Branca	1,50	0,87-2,60	

Cont/ Tabela 4

<i>Nutriente(R*)</i>	<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Vitamina B12	Caso-controle	Caso	1		0,001
		Controle	0,42	0,25-0,70	
	Idade	-	0,99	0,97-1,01	0,388
		Raça	1		0,192
		Não Branca	1,43	0,84-2,44	
Metionina	Caso-controle	Caso	1		0,004
		Controle	0,47	0,28-0,78	
	Idade	-	0,99	0,98-1,02	0,851
		Raça	1		0,092
		Não Branca	1,59	0,93-2,71	
Folato	Caso-controle	Caso	1		0,001
		Controle	0,44	0,26-0,73	
	Idade	-	0,99	0,98-1,01	0,628
		Raça	1		0,132
		Não Branca	1,51	0,88-2,57	
DFE Folato	Caso-controle	Caso	1		0,003
		Controle	0,46	0,78-0,77	
	Idade	-	0,99	0,97-1,01	0,412
		Raça	1		0,022
		Não Branca	1,89	1,10-3,24	
Colina	Caso-controle	Caso	1		0,002
		Controle	0,44	0,27-0,74	
	Idade	-	0,99	0,98-1,02	0,795
		Raça	1		0,227
		Não Branca	1,85	1,07-3,18	
		Branca			

5 DISCUSSÃO

Este estudo do tipo caso-controle, buscou verificar as associações entre consumo de álcool e câncer colorretal. Foi possível observar que casos de CCR diferiram dos controles em determinados aspectos do seu comportamento alimentar, refletindo nos achados referentes a ingestão de nutrientes.

O trabalho publicado por (MELO et al. 2012) objetivou traçar o perfil dos estudos populacionais realizados no Brasil que investigaram a relação entre as neoplasias do trato gastrointestinal e fatores nutricionais, como antropometria, consumo alimentar e ingestão de álcool. Este estudo permitiu a visualização do panorama dos últimos estudos publicados com os dados da população brasileira relativamente à ingestão de álcool e risco de neoplasias, de quinze estudos, dois abordaram o câncer de cólon e reto. Incluíram-se os artigos de estudos epidemiológicos transversais, ecológicos, caso-controle e coorte publicados no período de 2000 a 2010.

O primeiro deles, o estudo de NEVES et al. (2006) do tipo ecológico, investigou fatores alimentares, e, para a coleta de dados, utilizou as Taxas de mortalidade padronizadas por câncer de cólon e reto no triênio 1995/1997 e dados sobre o consumo de alimentos do Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF). Por sua vez, o trabalho de

SILVA et al. (2010) verificou o estado nutricional a partir de avaliação antropométrica.

Considerando a escassez de estudos na nossa população sobre ingestão de bebida alcoólica e o câncer colorretal, ponderaremos para essa discussão, os trabalhos que investigaram a ingestão de álcool também em outros tipos de câncer do trato gastrointestinal.

GERVÁSIO et al. (2001) avaliou o consumo de bebida alcoólica em Belo Horizonte-MG em pacientes com cancer de cavidade oral(n=404), observou através da análise de prontuários que 66,6% faziam uso de bebida alcoólica.

OLIVEIRA et al. (2006) num estudo transversal no município de São Paulo, observou que dos 317 pacientes com cancer de cavidade oral que tinham o consumo de bebida alcoólica preenchido no prontuário, 70% dos pacientes era etilista.

Os achados de MARCHIONI et al. (2007) avaliando pacientes com cancer de cavidade oral no município de São Paulo, descrevem que o consumo de bebidas alcoólicas correntemente e médio por dia foi significativamente maior entre os casos ($p < 0,001$).

O estudo caso-controle conduzido por TOLEDO et al. (2010) chama atenção nos seus achados a respeito do consumo de álcool. O uso de mais de 160g de álcool por dia foi referido via QFA por 69% dos casos (n=249) e 44,62% dos controles (n=251).

Para câncer de esôfago ROSSINI et al. (2008) num estudo transversal (n=326) observou que 87,3% relataram já ter feito ou fazer uso de bebida alcoólica, sendo que 71,5% faziam uso diariamente.

A redução da prevalência de doenças como câncer, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e mentais (incluindo depressão), além de acidentes e violências, inclui medidas estratégicas de incentivo a redução do consumo de álcool e constitui uma prioridade de Saúde Pública. Para tanto, é necessário a inclusão do indicador de consumo de álcool, para definir prioridades de intervenção em saúde. O indicador de consumo per capita de álcool inclui todo tipo de consumo. Estudos disponíveis apontam para uma relação entre o consumo de álcool calculado per capita e os principais problemas de saúde associados a ele (HOLMES et al. 2012).

Dirigir o foco das estratégias para a população geral, sem concentrar esforços apenas em segmentos populacionais de elevado risco, de acordo com estudos epidemiológicos, se apresenta como a forma mais eficaz para reduzir a prevalência de comportamentos desviantes da curva normal, como o uso abusivo de bebidas alcólicas (MALTA e SILVA JÚNIOR 2013).

No Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, foi utilizado o seguinte indicador: consume de álcool, em uma única ocasião, de 4 ou mais doses em mulheres e de 5 ou mais doses em homens (Ministério da Saúde 2012). O indicador de consumo total per capita também é

disponibilizado no Brasil. Os níveis populacionais de consumo de álcool podem ser reduzidos a partir de intervenções acessíveis e de baixo custo, especialmente as medidas para tornar o álcool mais caro e menos disponível. A possibilidade da redução da meta de uso do álcool em 10% depende das medidas de regulação adotadas pelos governos, bem como do enfrentamento do poder das indústrias de álcool e associados (BEAGLEHOLE et al. 2012; MALTA e SILVA JÚNIOR 2013).

No presente estudo, observamos que considerando a ingestão de álcool total entre casos e controles, não houve diferenças estatisticamente significativas $p=0,039$ entre casos e controles. Mostra-se indispensável destacar que a população controle do estudo, é composta por indivíduos que buscaram o cuidado a saúde de forma pró-ativa, buscando a prevenção do câncer e diagnóstico precoce, o que nos permite inferir um prévio, auto-cuidado com a saúde, que pode refletir nas taxas de ingestão de bebida alcoólica. A população de casos, por encontrarem-se com o diagnóstico recente de câncer, podem ter alterado os hábitos de ingestão de álcool, há pouco tempo, alterando sua percepção de consumo pregresso, como preconiza o QFA, que investiga o último ano da alimentação habitual. Além disso, o relato de consumo de álcool pode ter sido afetado pelo viés de memória.

A idade teve representatividade na diferença entre casos e controles, pois sendo uma amostra de conveniência consecutiva não foi possível durante a coleta selecionar para pareamento os sujeitos da pesquisa,

entretanto essa variável foi controlada nas regressões realizadas, minimizando os vieses nas análises.

Por sua vez, COSTA et al. (2004), em análise multivariada quanto ao consumo excessivo de álcool, observou associação significativa do sexo masculino, idade avançada, cor da pele, baixo nível socioeconômico, presença de doença crônica e tabagismo. Achados conflitantes que podem ser denotados por diferenças típicas do recrutamento e características da população do estudo, pois o estudo citado caracterizou-se por base populacional.

Os presentes achados indicam diferenças não estatisticamente significativas para variável raça. A diferença entre raças se manteve sem significância mesmo quando subdividimos a classificação em duas categorias, branco e não branco na regressão logística múltipla. Destaca-se que o método de coleta desta informação do paciente foi padronizado entre casos e controles, ambos foram orientados a preencher questionário, ou seja a percepção de raça foi auto referida. Minimizando os vieses caso em um dos grupos o dado raça, fora obtido através de pesquisa ao prontuário.

Os achados de COSTA et al. (2004), apontam que os indivíduos com pele preta ou parda apresentaram maiores índices de abuso de álcool, mesmo após análise ajustada, indicando diferenças étnico-culturais não explicadas por idade ou sexo. Como a cor da pele é um dos determinantes da condição socioeconômica, seu efeito não está controlado para escolaridade e nível social (fatores mediadores), sendo

consistentes com outros estudos realizados no Brasil por MARI e WILLIAMS (1986) e CHAIEB e CASTELLARIN (1998) os quais controlaram inclusive para os indicadores socioeconômicos.

O trabalho de MALTA e SILVA JÚNIOR (2013) compilou os dados apresentados nas metas globais voluntárias do período 2015-2025 para a prevenção e controle de doenças não transmissíveis com as metas propostas no 'Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022'.

Para o álcool propõe-se: a redução de 10%, conforme apropriado, dentro do contexto nacional opções: (i) consumo de álcool total *per capita* (≥ 15 anos); ou (ii) prevalência padronizada por idade do consumo abusivo entre adolescentes e adultos; ou (iii) morbidade e mortalidade por doenças relacionadas ao álcool entre adolescentes e adultos. E ainda, redução das prevalências de consumo nocivo de álcool, de 18% (2011) para 12% (2022).

A análise dos dados sócios demográficos é de fundamental importância neste tipo de estudo visto que o risco de qualquer tipo câncer em uma determinada população é influenciado pelas condições sociais, ambientais, políticas, econômicas, e de características biológicas de cada indivíduo.

Analisando o desafio de propor associações entre dieta e saúde, que por vezes, mostram-se fracas ou inconsistentes devido às dificuldades na obtenção de informações válidas e fidedignas sobre consumo alimentar. Como descrito por WILLETT (1998), há a necessidade de avaliação da

acurácia e precisão do QFA na população específica a ser estudada. Deste modo, optou-se no desenho deste estudo o uso de uma ferramenta validada internacionalmente para câncer colorretal e previamente calibrada e utilizada na população brasileira, neste hospital nos trabalhos de LAMEZA (2010) e FERRARI (2007).

Para a análise dos dados nutricionais mostra-se indispensável destacar que os estudos epidemiológicos do tipo transversal sobre fatores associados à ocorrência de doenças devem ter interpretação cautelosa, pois não permitem identificar a sequência temporal entre exposições e desfechos de interesse (WILLETT 1998).

Na epidemiologia nutricional, como bem descrito por KAC e VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ (2003), o objetivo principal é fornecer evidências científicas para a compreensão do papel da nutrição na causalidade e prevenção de doenças, a avaliação do efeito da exposição dietética por meio de técnicas e métodos adequados é fundamental para a interpretação de estudos epidemiológicos e formulação de novas hipóteses de investigação.

O QFA mostrou um desempenho satisfatório para classificar os indivíduos de acordo com o consumo habitual dos nutrientes de interesse. A ingestão dietética é um evento aleatório, uma vez que os indivíduos frequentemente variam o tipo e quantidade de alimentos que consomem diariamente. Entre os fatores que influenciam nesta variabilidade destacam-se: o estágio da vida, o tamanho corporal, o estilo de vida, os determinantes genéticos, fatores ambientais e culturais e a

disponibilidade de alimentos. Tanto a variabilidade da dieta quanto o erro inerente ao método afetam a qualidade dos resultados obtidos, porém de magnitude diferentes (MARCHIONI et al. 2005). Os tipos de erro e as variações possíveis na avaliação do consumo alimentar que afetam a acurácia das estimativas da dieta, podem ser dispostas conforme o Quadro 1.

Quadro 1 - Fontes de Variabilidade da ingestão dietética.

Erros Sistemáticos na informação
Atribuíveis a discrepâncias entre o que o investigador deseja quantificar e o que a técnica aplicada na realidade está medindo.
Erros sistemáticos ou aleatórios nas respostas
Devido a instruções imprecisas sobre como completar o questionário, capacidade de compreensão e colaboração do entrevistado, habilidade do entrevistador, ambiente da entrevista.
Variabilidade intra-individual
Refere-se a diferenças existentes nos hábitos de consumo alimentar do próprio indivíduo.
Variação interindividual
Refere-se a diferenças existentes nos hábitos de consumo entre os indivíduos.

Fonte: Adaptado de Cameron e Staverem (1992), citado por MARCHIONI et al. (2005, p.160).

Mesmo se considerarmos que o conhecimento do mecanismo causal do CCR (e dos diversos tipos de câncer) não esteja completo, na prática, do ponto de vista de saúde pública, a identificação de apenas um componente pode ser suficiente para grandes avanços na prevenção, a

partir das escolhas de medidas preventivas. Em algumas ocasiões, por precaução, poderíamos tomar atitudes em favor da proteção da saúde da população até mesmo antes que qualquer componente do mecanisomocausal seja descoberto.

Neste trabalho o delineamento transversal, apesar das vantagens quanto à velocidade e custos, apresenta algumas limitações em relação às inferências causais, pois as exposições e o desfecho são coletados em um mesmo momento.

Faz-se necessário a condução de outros estudos no Brasil, considerando as diferenças regionais, para que a relação a ingestão de bebidas alcoólicas, nutrientes e câncer possam ser esclarecidas e se estabeleçam ações direcionadas visando a modificação da situação epidemiológica do câncer colorretal no País. Essa compreensão é essencial para a definição de investimentos em pesquisas de avaliação de risco e em ações efetivas de prevenção.

6 CONCLUSÃO

Quanto ao objetivo primário: não foi observada associação estatisticamente significativa entre o consumo de bruto álcool com o CCR.

Quanto aos objetivos secundários: foram encontradas evidências de associação entre diminuição do risco de câncer colorretal e ingestão de DFE Folato, vitamina B2, vitamina B6, metionina e colina.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, Mecklin JP, Houlston R. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. **Clin Cancer Res** 2007; 13:356-61.

[ACS] American Cancer Society. **Detailed guide: colon and rectum cancer**. 2014. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index>> [2014 jul 15]

[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://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES> [2014 out 12]

Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. **Lancet Oncol** 2007; 8:292-3.

Banqué M, Raidó B, Masuet C, Ramon JM. Food groups and nutrient intake and risk of colorectal cancer: a hospital-based case-control study in Spain. **Nutr Cancer** 2012; 64:386-92.

Beaglehole R, Bonita R, Horton R, et al. Measuring progress on NCDs: one goal and five targets. **Lancet** 2012; 380:1283-5.

[CNS] Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196/96 de 14 de janeiro de 1987. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos.** 1996. Disponível em: <URL:<http://www.bioetica.ufrgs.br/res19696.htm>> [2014 out 12]

[CNS] Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251/97 de 7 de agosto de 1997. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.** 1997. Disponível em: <URL:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html> [2014 out 12]

Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. **Clin Biochem** 2014; 47:921-39.

Chaieb JA, Castellarin C. Associação tabagismo x alcoolismo: introdução às grandes dependências humanas. **Rev Saúde Pública** 1998;32:246-54.

Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. **Gastroenterology** 2010;138:2029-2043.e10.

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.

Colandre ME, Diez RS, Bernal CA. Metabolic effects of trans fatty acids on an experimental dietary model. **Br J Nutr** 2003; 89:631–9.

Costa JSD. Consumo abusivo de álcool e fatores associados: estudo de base Populacional. **Rev Saúde Pública** 2004; 38:284-91.

Crockett SD, Long MD, Dellon ES, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Inverse relationship between moderate alcohol intake and rectal cancer: analysis of the North Carolina Colon Cancer Study. **Dis Colon Rectum** 2011; 54:887-94.

Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. **J Natl Cancer Inst** 2010; 102:614-26.

Deeb KK, Trump DL, and Johnson CS: Vitamin D signaling pathways on cancer: potential for anticancer therapeutics. **Nat Rev Cancer** 2007; 7:684-700.

Dixon LB, Balder HF, Virtanen MJ, et al. Dietary patterns associated with colon and rectal cancer: results from the Dietary Patterns and Cancer (DIETSCAN) Project. **Am J Clin Nutr** 2004; 80:1003-11.

Duthie SJ. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. **J Inherit Metab Dis** 2011; 34:101-9.

Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. **Alcohol Res Health** 2007; 30: 5-13.

Ferlay JSH, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer** 2008;127:2893-917.

Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). **Int J Cancer** 2007; 121:2065-72.

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].

Ferrari P, McKay JD, Jenab M, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms, alcohol intake and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. **Eur J Clin Nutr** 2012; 66:1303-8.

Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA, editores. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos**. São Paulo: Manole; 2005. p.1-31.

Frei B, Higdon JV: Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animals studies. **J Clin Nutr** 2003; 133:S3275–S84.

Gerber M: The comprehensive approach to diet: a critical review. **J Nutr** 2001; 131:S3051–S5.

Gervásio OL, Dutra RA, Tartaglia SM, Vasconcellos WA, Barbosa AA, Aguiar MC. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. **Braz Dent J** 2001; 12:57-61.

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

Gong J, Hutter C, Baron JA, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2012; 21:1974-85.

Holmes J, Meier PS, Booth A, Guo Y, et al. The temporal relationship between per capita alcohol consumption and harm: a systematic review of time lag specifications in aggregate time series analyses. **Drug Alcohol Depend** 2012; 123:7-14.

Hu FB: Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. **Curr Opin Lipidol** 2002; 13:3-9.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. **IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: alcohol consumption and ethyl carbamate**. Lyon, France: IARC; 2010.

Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40–49 years of age. **N Engl J Med** 2002; 346:1781-5.

Jaime PC, Latorre MRDO, Fornés NS, Zerbini CAF. Estudo comparativo entre dois métodos de ajuste energético do consumo de nutrientes. **Nutrire Rev Soc Bras Aliment Nutr** 2003; 26:11-8.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. **Cancer Causes Control** 2013; 24:1207-22.

Kac G, Velásquez-Meléndez G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. **Cad Saúde Pública** 2003; 19:4-5.

Kim MK, Sasaki S, Otani T, et al. Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a prospective cohort study. **Int J Cancer** 2005; 115:790–8.

Kuhnt K, Wagner A, Kraft J, et al. Dietary supplementation with 11trans- and 12trans-18:1 and oxidative stress in humans. **Am J Clin Nutr** 2006; 84:981-8.

Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, et al. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. **J Clin Oncol** 2009; 27:919-26.

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

Livingstone B E; Black AE. Markers of validation of reported energy intake. **J Nutr** 2003; 133:895S-920S.

Malta DC, Silva Júnior JB. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. **Epidemiol Serv Saúde** 2013; 22:151-64.

Marchioni DML. **Fatores dietéticos e câncer oral: Um estudo caso controle na região metropolitana de São Paulo**. São Paulo; 2003. [Tese de Doutorado-Universidade de São Paulo].

Marchioni DML, Slater B, Fisberg RM. Minimizando erros na medida da ingestão dietética. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA, editores. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas**. Barueri: Manole; 2005. p.159-65.

Marchioni DML, Fisberg RM, Góis Filho JF, et al. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil. **Cad Saúde Pública** 2007; 23:553-64.

Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ 20) in primary care in the city of São Paulo. **Br J Psychiatric** 1986;148:23-6.

Mason JB. Unraveling the complex relationship between folate and cancer risk. **Biofactors** 2011; 37 253-60.

Mekary RA, Hu FB, Willett WC, et al. The joint association of eating frequency and diet quality with colorectal cancer risk in the Health Professionals Follow-up Study. **Am J Epidemiol** 2012; 175:664-72.

Melo MM, Nunes LC; Leite ICG. Relação entre fatores alimentares e antropométricos e neoplasias do trato gastrointestinal: investigações conduzidas no Brasil. **Rev Bras Cancerol** 2012; 58:85-95.

Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022** – Brasília: Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde; 2011.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2011: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. **Am J Clin Nutr** 2004; 79:606-12.

Neves FJ, Koifman R, Mattos IE. Mortalidade por câncer de cólon e reto e consumo alimentar em capitais brasileira selecionadas. **Rev Bras Epidemiol** 2006; 9:112-20.

Nguyen KA, Cao Y, Chen JR, Townsend CM Jr, Ko TC. Dietary fiber enhances a tumor suppressor signaling pathway in the gut. **Ann Surg** 2006; 243:619-25.

Nishino H, Murakoshi M, Ii T, et al. Carotenoids in cancer chemoprevention. **Cancer Metastasis Rev** 2002; 21:257–64.

Norat T, Chan D, Lau R, et al. **WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report**. Imperial College London. 2010.

Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Perfil da incidência e da sobrevivência de pacientes com carcinoma epidermoide oral em uma população brasileira. **J Bras Patol Med Lab**. 2006; 42:385-92.

[OMS] Organização Mundial da Saúde. **Global status report on non communicable diseases 2010**. Geneva: World Health Organization; 2011.

Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. **Gastroenterology** 2009; 136:1215-24.

Park SY, Nomura AM, Murphy SP, et al. Methyl supply, methyl metabolizing enzymes and colorectal neoplasia. **J Nutr** 2002; 132:2410S–2S.

Park SY, Nomura AM, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Carotenoid intake and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. **J Epidemiol** 2009; 19:63-71.

Parkin DM, Boyd L. 6. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. III. Low consumption of fibre. **Br J Cancer** 2011; 105 Suppl 2:S27-30.

Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. **Pharmacol Res** 2007; 55:207-16.

Razzak AA, Oxentenko AS, Vierkant RA, et al. Alcohol intake and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes in a prospective study of older women. **Cancer Prev Res** 2011; 4:2035-43.

Razzak AA, Oxentenko AS, Vierkant RA, et al. Associations between intake of folate and related micronutrients with molecularly defined colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. **Nutr Cancer** 2012; 64:899-910.

Rossini AR, Hashimoto CL, Iriya K, et al. Dietary habits, ethanol and tobacco consumption as predictive factors in the development of esophageal carcinoma in patients with head and neck neoplasms. **Dis Esophagus** 2008; 21:316-21.

Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. **J Prev Med Public Health** 2015; 48:1-9.

Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. **Genes Nutr** 2010; 5:121-8.

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

Shike M. Diet and lifestyle in the prevention of colorectal cancer: an overview. **Am J Med** 1999; 106: S11–S15.

Silva EJ, Pelosi A, Almeida EC. Índice de massa corporea, obesidade abdominal e risco de neoplasia de colon: estudo prospectivo. **Rev Bras Colo-Proctol** 2010; 30:199-202.

Stata Corp. **Stata statistical software: release 10**. College Station, Texas: StataCorp LP; 2007.

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

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.

Toledo ALA, Koifman RJ, Koifman S, Marchioni DML. Dietary patterns and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. **Cad Saude Publica** 2010; 26:135-42.

Ulrich CM and Potter JD. Folate and cancer--timing is everything. **JAMA** 2007; 297: 2408-9.

[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>> [2015 jan 15].

Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: clinical applications. **JAMA** 2003; 289:1297-302.

Wang XD. Alcohol, vitamin A and cancer. **Alcohol** 2005; 35:251-8.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. 2007. Available from: <URL:www.dietandcancerreport.org/cancer.../Second_Expert_Report_full.pdf> [2014 dez 15].

Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. **Int J Behav Nutr Phys Act** 2010; 7:39.

Willett W, Stampfer M. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. **Am J Epidemiol** 1986; 124:17-27.

Willett W. **Nutritional epidemiology**. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998. Food-frequency methods; p.90-100.

Zhu Y, Wu H, Wang PP, et al. Dietary patterns and colorectal cancer recurrence and survival: a cohort study. **BMJ Open** 2013; 3:pii:e002270.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 07 de Agosto de 2014.

Ao
Dr. Samuel Aguiar Junior.

Aluna: Paula Ângela D'Oliveira Araújo (Mestrado).

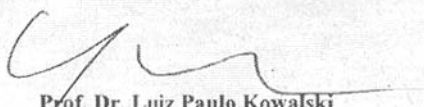
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1861/14B

“Associação do padrão de ingestão de bebidas alcoólicas e risco para a incidência de câncer colorretal”.

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 24/06/2014, tomaram conhecimento e aprovaram os seguintes documentos:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado “Associação entre ingestão dietética, níveis séricos de folato com as vitaminas envolvidas no ciclo do Carbono-1, Álcool, polimorfismos no gene da Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR) e metilação global do DNA em pacientes saudáveis, portadores de pólipos adenomatosos e com adenocarcinoma colorretal”, registrado neste CEP sob nº 1861/14. O projeto afiliado em referência será a tese de Mestrado da aluna *Paula Ângela D'Oliveira Araújo*.
- Projeto de Mestrado – datado de 17 de abril de 2014.

Atenciosamente,


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

Anexo 2 – Questionário de Avaliação Clínica

Data	___/___/___										
Iniciais											
Protuário											
Sexo	()F ()M										
Idade											
Raça	☐ Branca ☐ Parda ☐ Negra ☐ Amarela										
Grau de escolaridade	☐ Analfabeto ☐ Analfabetizado ☐ Ensino fundamental incompleto ☐ Ensino fundamental completo ☐ Ensino médio incompleto ☐ Ensino médio completo ☐ Ensino superior incompleto ☐ Ensino superior completo ☐ Pós-graduação										
Renda familiar mensal											
Antecedentes familiares com câncer	() Não () Sim										
Doenças associadas	☐ Não ☐ Doença inflamatória intestinal ☐ Outras: _____ _____										
Tabagismo	☐ Não ☐ 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 vlv</th><th>média g álcool</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cerveja</td><td>350</td><td>4 a 6</td><td>13</td></tr> </tbody> </table>			Nome	Quantidade (mL)	%álcool vlv	média g álcool	Cerveja	350	4 a 6	13
Nome	Quantidade (mL)	%álcool vlv	média g 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- 38	12
	Uisque	45	40 -45	16
	Licores	30	20-40	7
Estadiamento	() T () N () M			
Nº da Bx				
Número de pólipos	() 1 () 2-3 () 4-10 () > 10			
Tamanho (maior póipo)	_____ mm			
Localização	() Cólon Dir. () Cólon Transverso () Cólon Esq. () Cólon Sigmóide () Reto			
Histologia	() Adenomatubular () Adenoma túbulo- viloso () Adenoma viloso			
Grau	() I () II () III			

Anexo 3 - Questionário de Frequência Alimentar



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP: 01246-904 – São Paulo
Fones/Fax: (0xx11) 3061-7705

Data da entrevista

___/___/___

RGH: _____

Nome: _____ Tel: _____ Sexo: () F () M

Idade atual: _____ anos

Data de nascimento: ___/___/___

1. Você mudou seus hábitos alimentares recentemente ou está fazendo dieta para emagrecer ou por qualquer outro motivo?

(1) Não

(2) Sim, para perda de peso

(3) Sim, por orientação média

(4) Sim, para dieta vegetariana ou redução do consumo de carne

(5) Sim, para redução de sal

(6) Sim, para redução de colesterol

(7) Sim, para ganho de peso

Outro Motivo: _____

2. Você está tomando algo para suplementar sua dieta (vitaminas, minerais, outros produtos)?

(1) Não

(2) Sim, regularmente

(3) Sim, mas não regularmente

3. Se a resposta da pergunta anterior for SIM, favor preencher o quadro abaixo:

Suplemento	Composição	Dose	Frequência

4. As questões seguintes relacionam-se ao seu hábito alimentar usual no PERÍODO DE UM ANO. Para cada quadro responda, por favor, a frequência que melhor descreva QUANTAS VEZES você costuma comer cada item e a respectiva UNIDADE DE TEMPO (se por dia, por semana, por mês ou por ano). Depois responda qual a sua PORÇÃO INDIVIDUAL USUAL (se pequena, média ou grande, conforme o indicado no questionário). ESCOLHA SOMENTE UM CÍRCULO PARA CADA COLUNA.

GRUPO DE ALIMENTOS	Com que frequência você costuma comer?		Qual é o tamanho da sua porção?
	QUANTAS VEZES VOCÊ COME:	UNIDADE:	SUA PORÇÃO:
Alimentos e Preparações	Número de vezes: 1, 2, 3 etc. (N = nunca ou raramente comeu no último ano)	D = por dia	P = porção pequena M = porção média G = porção grande
		S = por semana M = por mês A = por ano	

Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DIETÉTICA, NÍVEIS SÉRICOS DE FOLATO COM AS
VITAMINAS ENVOLVIDAS NO CICLO DO CARBONO-1, ÁLCOOL, POLIMORFISMOS NO GENE
DA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR) E METILAÇÃO GLOBAL DO DNA
EM PACIENTES SAUDÁVEIS, PORTADORES DE PÓLIPOS ADENOMATOSOS E COM
ADENOCARCINOMA COLORRETAL**

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

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 estudar a quantidade de uma vitamina chamada folato na sua dieta e a quantidade desta vitamina que circula no sangue. Esse estudo também tem por objetivo verificar se existe associação entre a quantidade de folato, alterações genéticas e a importância na prevenção do câncer de intestino grosso. Outros nutrientes também serão estudados. Por isso é importante a participação de pessoas que estão fazendo um exame preventivo.
2. Caso você aceite participar do estudo, você será entrevistado para uma avaliação do estado nutricional e receberá dois questionários para preencher em casa: um questionário sobre a frequência com que consome os alimentos e um para registro de sua alimentação de três dias. Será agendada uma data para retorno dos questionários.
3. Esse estudo não altera em nada o seu exame, não há procedimentos adicionais, ou riscos na participação na pesquisa.
4. Caso você decida participar deste estudo e tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com a nutricionista Maria Teresa Campos ou Paula Araújo 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.
5. Você pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo, a qualquer momento.
6. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

7. 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.

8. 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 “Associação entre ingestão dietética, níveis séricos de folato com as vitaminas envolvidas no ciclo do carbono-1, álcool, polimorfismos no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e metilação global do DNA em pacientes saudáveis, portadores de pólipos adenomatosos e com adenocarcinoma colorretal”. Eu discuti com um dos pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse 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