



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS

EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA
PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE

PATRÍCIA HAAS

FLORIANÓPOLIS

2007



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS**

Patrícia Haas

**EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA PREVENÇÃO DO
CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE
COM METANÁLISE**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Catarina, para a obtenção do título de Doutor em Ciência dos Alimentos.

ORIENTADORA: Prof.^a Dra. Alicia de Francisco

FLORIANÓPOLIS

2007

**EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA
PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE**

POR

Patrícia Haas

**Tese aprovada como requisito final
para a obtenção do título de Doutora
no Programa de Pós-Graduação em
Ciência dos Alimentos pela Comissão
formada por:**

Presidente: _____

Prof.^a Dra. Alicia de Francisco (UFSC)

Membro: _____

Prof.^a Dra. Ana Maria da Silva (UFCG)

Membro: _____

Prof.^a Dra. Cristiane Vieira Helm (FEPAR)

Membro: _____

Prof. Dr. Marcos José Machado (UFSC)

Membro: _____

Prof. Pedro Luiz Manique Barreto (UFSC)

Membro: _____

Prof.^a Dra. Renata Dias de Mello Castanho Amboni (UFSC)

Coordenadora: _____

Prof.^a Dra. Marilde Terezinha Bordignon Luiz (UFSC)

Florianópolis - SC

2007

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que sempre me concedeu tantas oportunidades. Espero ser capaz de devolver ao mundo tudo o que Ele tem me dado.

Meu agradecimento especial à Prof.^a Dra. Alicia de Francisco, por confiar em mim e estender a mão, assim como os sábios mestres o fazem. Obrigada por me ensinar que o aprender se faz a cada dia e que tem que ser com prazer.

Aos meus pais, Natalício e Joce, muito obrigada por existirem e por terem tido a paciência de me conduzir.

Agradeço ao Prof. Dr. Marcos José Machado, por sempre mostrar uma luz nos meus momentos mais difíceis, pela tolerância, por acreditar em mim e por me ensinar a aprender.

Ao Professor Roldão Urvedo de Queiroz, por ter acreditado que eu poderia chegar até aqui e por me ensinar a importância da ciência.

Ao Régis Bruni Andriolo, pela colaboração profissional.

Gostaria de agradecer aos Professores do Departamento de Análises Clínicas, pelo apoio nesta minha formação, em especial à Prof.^a Dra. Cidônia de Lourdes Vituri, pela cooperação na disciplina de citologia clínica.

Meu agradecimento aos amigos que sempre estiveram comigo, apoiando-me e acreditando que isso seria possível. Obrigada pelo incentivo incondicional.

Ao Curso de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, obrigada pela oportunidade, em especial ao Prof. Dr. Honório Benedet, pelas palavras sábias no momento certo. Aos professores da banca, meu agradecimento. Ao Sérgio, obrigada pelo suporte técnico.

Patrícia Haas

Florianópolis, 2007.

RESUMO

Estudos epidemiológicos indicam uma possível associação da ingestão de grãos integrais com a redução do risco de doenças cardíacas, diabetes e proteção em alguns tipos de câncer. Recentemente, diversos trabalhos foram conduzidos objetivando elucidar os efeitos e possíveis mecanismos atrelados ao consumo de grãos integrais e alimentos derivados. Com base em resultados promissores, a comunidade científica internacional recomenda a ingestão de 30 g/dia de grãos integrais, a qual seria adequada para a prevenção dessas doenças. Existem evidências de que a alimentação tem um papel importante nos estágios de iniciação, promoção e propagação do câncer. Entre as mortes por câncer atribuídas a fatores ambientais, a dieta contribui com cerca de 35%, seguida pelo tabaco (30%) e de fatores variados, como condições e tipo de trabalho, álcool e poluição (menos de 5% do total). Acredita-se que uma dieta adequada poderia prevenir de três a quatro milhões de novos casos de cânceres a cada ano. Os mecanismos de ação dos grãos integrais envolvidos na prevenção do câncer colorretal (CCR) têm sido estudados, e pesquisas em humanos apresentam uma tendência positiva, o que incentiva a ingestão dos grãos integrais como uma forma de prevenção dessa doença. No Capítulo I, o objetivo foi avaliar a associação entre ingestão de grãos integrais na prevenção do CCR. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise, e os resultados foram analisados pelo programa *RevMan* 4.2.8. Foram incluídos 11 estudos epidemiológicos de coorte, com a participação de 1.719.590 pessoas na faixa etária de 25 a 76 anos, tendo 7.745 destes desenvolvido CCR (0,45%). O período de acompanhamento dos estudos variou de 6 anos a 16 anos. O risco relativo (RR) multivariado foi calculado com o modelo proporcional de Cox. O resultado da prevenção de desenvolver CCR no maior *quintile* acumulado dos estudos (grupo com maior ingestão de grãos integrais) foi de 6%, com RR 0,94 (IC 95%, 0,85 a 1,03), e para o menor *quintile* (grupo com menor ingestão de grãos integrais) a prevenção foi de 4%, RR 0,96 (IC 95%, 0,88 a 1,04). Concluiu-se que existiu maior prevenção do CCR no grupo que ingeriu maior quantidade de grãos integrais quando comparado ao grupo que ingeriu menor quantidade de grãos integrais considerando a população estudada. O Capítulo II refere-se ao documento encaminhado à ANVISA e registrado na Biblioteca Nacional do Rio de Janeiro, em forma de alegação à saúde sobre os benefícios do consumo dos grãos integrais. Nos EUA, o Food and Drug Administration (FDA) autorizou uma reivindicação de saúde (alegação) no dia 8 de julho 1999, que permitiu as companhias de alimento promover os benefícios dos grãos integrais para doenças cardíacas e prevenção do câncer com base em declarações autorizadas de um corpo científico federal. Em fevereiro de 2002, na Europa, o Joint Health Claims Initiative (JHCI), comitê perito e o conselho publicaram seus resultados numa reivindicação de saúde, para grãos integrais e saúde de coração. Os critérios para a aprovação dessa alegação seguiram os parâmetros utilizados pelo FDA, incluindo rigorosa análise das evidências científicas existentes. No Brasil, ainda não há regulamentação a respeito do teor mínimo de farinha e/ou grãos em alimentos integrais, de forma que os encontrados no mercado podem apresentar baixas concentrações de ingredientes integrais e, conseqüentemente, teores de fibras alimentares demasiadamente baixos. O objetivo foi relatar as evidências científicas mais importantes que respaldam os benefícios advindos do consumo de alimentos integrais. Os estudos aqui apresentados foram selecionados e divididos de acordo com sua relevância e apresentados conforme o tipo de doença associada (cardiovasculares, diabetes melito e câncer colorretal).

Palavras-chave: Grãos integrais. Câncer colorretal. Revisão sistemática. Metanálise. Estudo de coorte. Doenças cardiovasculares. Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

Epidemiologic studies indicate a relationship between the consumption of whole grain foods and the reduction for the risk of development of cardiovascular diseases, diabetes and protection against certain types of cancer. Recently several investigatory works have been conducted aiming to elucidate the effects and plausible mechanisms attained to the consumption of whole grain foods. Based on promising results, the international scientific community recommends the ingestion of 30g/day of whole grains, which would be adequate for the prevention of the diseases. There are evidences that diet plays an important role on the stages of initiation, promotion and propagation of cancer. Regarding cancer deaths related to environmental factors, diet contributes to about 35%, followed by tobacco (30%) and varied factors, such as work conditions, alcohol and pollution (less than 5%). It is believed that an adequate diet could prevent from three to four million new cancer events for year. The mechanisms of action of whole grains involved in the prevention of colon rectal cancer have been studied and research applied in humans show a positive trend, therefore stimulating the consumption of whole grains as an alternative prevention of such disease. In Chapter I the aim was to evaluate the relationship between whole grain intake and prevention of colonrectal cancer (CCR). A sistematic review with metanalysis was performed and the results were analyzed by the *RevMan 4.2.8* program. 11 cohort epidemiological studies, with the participation of 1,719,590 individuals aged between 25 and 76 years of age, were included. From such a population, 7,745 individuals developed CCR (0.45%). The followup period of all studies varied between 6 to 16 years. The multivariate relative risk (RR) was calculated with the proportional model of Cox. The result of prevention for development of CCR at the acumulated highest quintile of studies (group with highest ingestion of whole grains) was 6% with RR 0.94 (CI 95%, 0.85 to 1.03) and at the lowest quintile (group with lowest ingestion of wholegrains) the prevention was 4%, RR 0.96 (CI 95%, 0.88 to 1.04). It was concluded that there was a higher prevention of CCR in the group that ingested a higher amount of whole grains when compared to the group that ingested lower amount of whole grains considering the studied population. The second chapter refers to the document forwarded to ANVISA (*Brazilian National Agency of Sanitary Vigilance*) as a health claim, as well as it has been registered at the Biblioteca Nacional do Rio de Janeiro (*Brazilian National Library*) as a health claim petition about the benefits of the consumption of whole grains. In the United States the Food and Drug Administration (FDA) authorized a health claim in July 8th 1999 that allowed food companies to promote the whole grain health benefits over cardiovascular diseases and to the prevention of some kinds of cancer. This claim was based on authorized statements signed by a federal scientific committee. In February 2002, in Europe, the Joint Health Claims Initiative (JHCI) published their results claiming the benefits of whole grain consumption on heart health. The criteria to the release of such a claim followed the parameters utilized by the FDA, including rigorous analysis of the evidences published to date. In Brazil there is still no regulation in respect to minimum amount of flour and/or whole grains in whole grain foods. This lack of legislation may lead to whole grain products that contain low concentration of whole grain ingredients and consequently low levels of dietary fiber. The aim of this work was to relate the most relevant scientific evidences that report the benefits originated from the consumption of whole grain foods. The studies herein showed were selected and divided according to their relevance and divided in regards to the disease associated (cardiovascular, Diabetes Mellitus and colorectal cancer).

Key Word: Whole grain. Colorectal cancer. Systematic review. Meta-analysis. Cohort study. Cardiovascular diseases. Diabetes Mellitus.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I - EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE	18
1. Esquema representativo do grão integral e seus principais componentes	24
2. Incidência mundial de CCR por 100.000/habitantes, sexo masculino (2002)	43
3. Incidência mundial de CCR por 100.000/habitantes, sexo feminino (2002)	44
4. Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 homens, estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto), no Brasil	49
5. Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto), no Brasil	50
6. Esquema representativo do desenvolvimento da revisão sistemática com metanálise	55
7. Esquema da recuperação de estudos (artigos) da revisão sistemática com metanálise	57
8. Esquema dos tipos de estudos epidemiológicos	59
9. Esquema do desfecho clínico para a revisão sistemática com metanálise	62
10. Esquema da busca de artigos com potencial de inclusão, potencial de exclusão, artigos excluídos e incluídos, publicações primárias e repetidas	74
11. Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada para todas as variáveis de ingestão de grãos integrais do maior <i>quintile/quartile</i>	87
12. Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada para todas as variáveis de ingestão de grãos integrais do menor <i>quintile/quartile</i>	89
13. Percentual de CCR nos estudos incluídos	90
14. Casos de CCR segundo localização (cólon ou reto) nos estudos incluídos	91
15. Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada por localização do câncer (cólon ou reto) todas as variáveis	93
16. Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada por sexo para todas as variáveis	95

17. Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada por idade para todas as variáveis de do maior e menor <i>quintile/quartile</i>	97
---	----

CAPÍTULO II - ALIMENTOS INTEGRAIS E SUAS IMPLICAÇÕES À SAÚDE: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	121
---	------------

1. Pacientes diabéticos previamente diagnosticados na população brasileira de 30 a 69 anos segundo o tipo de tratamento	139
2. Prevalência da Diabete Mellitus no Brasil na população de 30 a 69 anos em nove capitais brasileiras	139
3. Prevalência da Diabete Mellitus, por grupo etário, na população brasileira de 30 a 69 anos	140

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO I - EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE	18
1. Fontes de fibras e substâncias afins	26
2. Propriedades físicas, químicas e fisiológicas das fibras e substâncias semelhantes às fibras	34

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I - EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE	18
1. Interpretação das categorias do coeficiente <i>Kappa</i>	63
2. Estudos identificados nas bases eletrônicas (1ª fase)	73
3. Estudos incluídos e excluídos (2ª fase)	75
4. Estudos incluídos, publicações primárias e repetidas	76
5. Lista de estudos incluídos (referência bibliográfica)	77
6. Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática com metanálise	82
CAPÍTULO II - ALIMENTOS INTEGRAIS E SUAS IMPLICAÇÕES À SAÚDE: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	121
1. Estimativas para o ano 2006 do número de casos novos de câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária	149
2. Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2006, exceto o de pele não melanoma, na população brasileira	150

LISTA DE ABREVIATURAS

AACC	American Association of Cereal Chemists
a.C.	Antes de Cristo
AGV	Ácidos graxos voláteis
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCR	Câncer colorretal
CK	Coeficiente Kappa
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECA	Ensaio clínico aleatório
EMBASE	Excerpta Medica Database
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibra alimentar
FAT	Fibra alimentar total
FOS	Frutooligossacarídeos
g	grama
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSTAT	Health Services/Technology Assessment Text
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade – colesterol
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEF	Modelos de efeitos fixos
MS	Ministério da Saúde
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NRR	National Research Register

pH	Potencial de hidrogênio iônico
RevMan	Review Manager
RR	Risco relativo
SciELO	Scientific Electronic Library Online
VL	Videolaparoscopia
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA QUADROS	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS	13
CAPÍTULO I - EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE	18
1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	22
2.1 Geral	22
2.2 Específicos	22
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1 Grãos integrais	23
3.2 Possíveis mecanismos de ação dos grãos integrais na prevenção do câncer colorretal	27
3.3 Dieta e câncer	36
3.4 Incidência de câncer	39
3.5 Câncer colorretal	40
3.6 Revisão sistemática com metanálise	50
4 HIPÓTESE	56
4.1 Considerações metodológicas para a revisão sistemática com metanálise	56
4.1.1 Base de dados	56
4.1.2 Descritores	58
4.1.3 Critérios de inclusão	58

4.1.3.1 Estudo epidemiológico de coorte	58
4.1.3.2 Modelo de riscos proporcionais de Cox	59
4.1.3.3 Escala de qualidade de Jadad	61
4.1.3.4 Coeficiente <i>Kappa</i>	62
4.1.4 Programa estatístico	63
5 METODOLOGIA	65
5.1.1 Identificação dos estudos	65
5.1.2 Estudos incluídos	65
5.1.3 Estudos excluídos	65
5.1.4 Participantes	65
5.1.5 Exposição	66
5.1.6 Extração de dados	66
5.1.6.1 Descritores	66
5.1.6.2 Fontes de buscas	66
5.1.7 Análise e apresentação de dados	67
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	71
6.1 Revisão sistemática	71
6.2 Metanálise	85
7 CONCLUSÃO	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
APÊNDICE	113

CAPÍTULO II - ALIMENTOS INTEGRAIS E SUAS IMPLICAÇÕES À SAÚDE: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	121
1 INTRODUÇÃO	121
2 DOENÇAS CARDÍACAS	124
2.1 Evidências científicas	126
2.1.1 Estudos de intervenção	126
2.1.2 Estudos de observação	127
2.1.3 Metanálise e revisões críticas	133
3 DIABETES MELLITUS	136
3.1 Evidências científicas	140
3.1.1 Estudos de intervenção	140
3.1.2 Estudos de observação	141
3.1.3 Revisões críticas	145
3.1.4 Estudos mecanísticos	146
4 CÂNCER COLORRETAL	147
4.1 Evidências científicas	150
4.1.1 Estudos de intervenção	150
4.1.2 Estudos de observação	152
4.1.3 Revisões críticas e metanálise	154
5 CONCLUSÃO	157
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	159

CAPÍTULO I - EFETIVIDADE DA INGESTÃO DOS GRÃOS INTEGRAIS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE COM METANÁLISE

1 INTRODUÇÃO

A diversidade e a complexidade de fatores associados à alimentação dificultam a investigação da relação entre alimentação e câncer. No entanto, estudos epidemiológicos corroboram para a associação de fatores dietéticos com a proteção do câncer e, por outro lado, com a promoção da carcinogênese. Entre os fatores alimentares identificados que podem diminuir o risco de desenvolvimento de câncer estão as frutas e os vegetais ricos em substâncias antioxidantes, principalmente o betacaroteno e a vitamina C, que protegeriam o organismo dos efeitos nocivos dos radicais livres, bem como os grãos integrais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 1996; RUSSO, 2007). Muitos componentes da alimentação têm sido associados com o processo de desenvolvimento do câncer, principalmente câncer de mama, câncer colorretal (CCR), próstata, esôfago e estômago. A relação entre o consumo de certos alimentos e o risco de desenvolver câncer possui evidência científica, apesar da complexidade dos fatores que estão associados à ingestão dos alimentos, como a conservação, o preparo, o tipo e a quantidade de alimento consumido (HJARTAKER et al., 2007; INCA, 2002).

Os grãos integrais consistem da cariopse intacta, quebrada, moída ou em flocos, cujos componentes botânicos principais (endosperma, casca e gérmen) se encontram relativamente nas mesmas proporções que se encontrariam na cariopse intacta (AACC, 1999). O aspecto de saúde de grãos integrais é de tempo sabido. Existem evidências de que Hipócrates, o pai da medicina, reconheceu que o pão integral era importante para a saúde. Mais recentemente, médicos e cientistas recomendaram o consumo de grãos integrais. As diretrizes dietéticas para americanos estabeleceram uma diretriz separada para grãos com uma ênfase particular em comer mais alimentos de grãos integrais, sendo recomendado que ao menos três porções ou metade dos grãos consumidos diariamente sejam integrais (ROCK, 2007; SLAVIN, 2004).

Há algumas décadas tem sido enfatizado o efeito protetor da fibra alimentar contra o CCR. Esse conceito foi sugerido por Burkitt (1971), que relacionou a elevada ingestão de fibras com a baixa incidência desse tipo de câncer entre a população do leste da África. Alguns autores explicam a patogênese do câncer colorretal em relação à dieta devido à acentuada influência exercida na atividade da microflora intestinal, onde a presença de dietas ricas em gordura e pobres em fibra favorece a proliferação bacteriana e a conseqüente degradação dos ácidos biliares, produzindo agentes carcinogênicos potenciais. A presença de dietas pobres em fibra provoca retardamento da função intestinal, o que ocasiona prolongamento de tempo de contato com a mucosa intestinal de agentes carcinogênicos presentes no conteúdo fecal (LOPES et al., 1984; ROSE et al., 2007).

De todos os casos de câncer, cerca de 80% a 90% estão associados a fatores ambientais. O desenvolvimento de várias formas mais comuns de câncer resulta de uma interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo a dieta o mais notável desses fatores. É estimado que cerca de 35% dos diversos tipos de câncer ocorram em razão de dietas inadequadas. É possível identificar, por meio de estudos epidemiológicos, associações relevantes entre alguns padrões alimentares observados em diferentes regiões do mundo e a prevalência de câncer (CESCHI et al., 2007; GARÓFOLO et al., 2004; RIBEIRO et al., 2003).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a distribuição de mortes por cânceres pelo mundo não é homogênea. O câncer é a segunda causa principal de óbito no planeta, sendo responsável por mais de 60 milhões de mortes anualmente. No período de 1960 a 2000, os dados mostraram um aumento de 15% para 25% de mortalidade por câncer nos países desenvolvidos. Já nos países em desenvolvimento, observaram-se taxas menores e crescentes, que alcançaram 6% em 1985 e 9% em 1997, com uma expectativa de aumentar de aproximadamente 5,4 milhões de casos registrados em 2000 para 9,3 milhões de casos em 2020, de acordo com as projeções populacionais. No Brasil, anualmente, cerca de cem mil indivíduos vão a óbito por causa do câncer, com uma pequena prevalência do sexo masculino (GARÓFOLO et al., 2004; RIBEIRO et al., 2003; WHO, 2002; YIP et al., 2006).

O câncer é definido como uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado das células. Sua prevenção tem tomado uma dimensão importante no campo da ciência. O câncer é, na verdade, o termo empregado para designar um conjunto de mais de 100 doenças que possuem em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos. Essas células, consideradas malignas, se dividem rapidamente

e, por serem muito agressivas, determinam a formação de tumores, ou seja, o acúmulo de células cancerosas (GUERRA et al., 2005; POWLES et al., 2007; WHO, 1998).

Nas últimas décadas, o Brasil vem passando por mudanças econômicas, políticas e sociais, o que tem levado à alteração nos padrões demográficos e nas condições de saúde da população. Ocorreu, também, um intenso processo de urbanização, com um aumento da população urbana de 45% em 1960 para 75% em 1990 e para 81,25% em 2000. Houve declínio nas taxas de fertilidade, que caíram para 2,39 (média de filhos por mulher) em 2000 e uma importante redução nas taxas de mortalidade infantil, o que também resultou em aumento na expectativa de vida dos brasileiros, que hoje já chega a 66,71 anos (homens) e 74,29 anos (mulheres) (BANCO MUNDIAL, 1991; CARTAXO, 2003; IBGE, 2000; LOURENÇO; HAMADA, 2001; PATARRA, 1995).

No mundo todo, esse processo de urbanização e transição demográfica, associado a um acelerado processo de industrialização e desenvolvimento tecnológico, vem gerando mudanças na estrutura alimentar e no perfil de doenças da população (WHO, 1997). A mudança da população do campo para a cidade, freqüentemente, é acompanhada por mudanças negativas nos padrões alimentares. Essa transição nutricional é caracterizada pela mudança no padrão alimentar “tradicional”, baseado no consumo de grãos e cereais, que aos poucos vai sendo substituído por um padrão alimentar mais “ocidental”, com grandes quantidades de alimentos de origem animal, gorduras, açúcares, alimentos industrializados e relativamente pouca quantidade de carboidratos complexos e de fibras (POPKIN, 1994; ZECA et al., 2006).

A população dos centros urbanos depende mais de alimentos e bebidas industrializados, e aos poucos vão abandonando antigos estilos de vida. Essa mudança também ocorre com relação aos tipos de ocupação, fazendo com que as pessoas passem a ser mais sedentárias nas cidades, em contraste com as atividades na zona rural, que geram maior atividade física. A combinação entre a adoção desse padrão alimentar mais ocidental e níveis mais baixos de atividade física acarreta um aumento da incidência de obesidade com impacto na mortalidade por doenças crônico-degenerativas, como as doenças isquêmicas do coração, diabetes e câncer. Apesar de os dados sobre o padrão alimentar da população do país serem escassos e irregulares, além de variar por regiões, as informações disponíveis mostram que, nos últimos 20 anos, o brasileiro passou a consumir mais alimentos de origem animal e menos grãos e cereais (EDWARDS et al., 2006; MONDINI; MONTEIRO, 1994).

Atualmente, o debate científico aponta para a inviabilidade de se propagarem, em âmbito mundial, os padrões de consumo que hoje prevalecem no Primeiro Mundo. Descobrir

novas alternativas, pautadas em um desenvolvimento sustentável, é cada vez mais urgente. Hábitos alimentares e padrões de produção agrícola que possam reduzir o consumo excessivo, o desperdício e a destruição começam a ser vistos não mais como uma opção, mas como uma necessidade (BLEIL, 1998; HSIEH; OFORI, 2007).

Nos últimos tempos, tem sido valorizada a informação sobre a composição química de alimentos, devido aos acordos do comércio internacional de alimentos da Organização Mundial do Comércio, Mercosul e Tratado de Livre Comércio da América do Norte, que têm promovido a globalização e o aumento de volume do comércio, assim como a competitividade. Além disso, a demanda por esse tipo de informação tem aumentado, principalmente por parte dos consumidores e da indústria, em decorrência das novas exigências da legislação relativas à rotulagem de alimentos (FERREIRA, 2004; RISQUE et al., 2002).

A metodologia para selecionar os estudos incluídos e desenvolvimento desta pesquisa foi a revisão sistemática com metanálise. Considera-se a revisão sistemática da literatura um estudo secundário que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise, quando isso é possível. Por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade, a revisão sistemática com metanálise é considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões em questões sobre terapêutica. A revisão sistemática com metanálise se oferece como um método a partir do qual o pesquisador adota um novo enfoque ao reunir resultados e conclusões alheios. Ela se distingue da usual revisão bibliográfica, comum na atividade científica, porque nela as técnicas quantitativas assumem lugar de destaque. Uma revisão sistemática com metanálise visa extrair informação adicional de dados preexistentes mediante a união de resultados de diversos trabalhos e a aplicação de uma ou mais técnicas estatísticas (ATALLAH; CASTRO, 1998; CRAWFORD, 2007; GUIDUGLI, 2000; LUIZ, 2002).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Verificar a efetividade do consumo de grãos integrais na prevenção do câncer colorretal (CCR) em humanos, nos estudos epidemiológicos de coorte, visando à relação entre dieta e câncer.

2.2 Específicos

Os objetivos específicos são:

- a) avaliar a efetividade do consumo de grãos integrais visando à prevenção do CCR em humanos, por meio das estimativas agrupadas de razões de risco (modelo de riscos proporcionais de COX), utilizando como ferramenta de pesquisa a revisão sistemática com metanálise;
- b) pesquisar e recuperar artigos conforme critério de inclusão definido previamente nas principais bases de dados das áreas agrárias e médicas nos períodos disponíveis em cada base, publicados até 31 de dezembro de 2006;
- c) utilizar como critérios de seleção e inclusão dos artigos estudos epidemiológicos de coorte relacionados ao CCR e ingestão de grãos integrais, cereais integrais ou fibra de grão integral em humanos, e não restringir idade, sexo, localidade de realização do estudo e idiomas de publicação; e
- d) empregar o programa *RevMan* 4.2.8. para a análise estatística (metanálise) dos artigos recuperados.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Grãos integrais

No ano de 1999, a American Association of Cereal Chemists (AACC) alegou a seguinte definição para grãos integrais: “Grãos integrais consistem da cariopse intacta, quebrada, moída ou em flocos, cujos componentes botânicos principais (endosperma, casca e gérmen) se encontram relativamente nas mesmas proporções que se encontrariam na cariopse intacta”. Atualmente, essa definição está sendo mais uma vez avaliada e existem perspectivas de algumas mudanças no conceito citado.

Os grãos integrais importantes incluem trigo, arroz, milho, aveia, centeio, cevada, triticale, sorgo e milhete. Nos EUA, os grãos mais comumente consumidos são trigo, aveia, arroz, milho e centeio, constituindo o trigo de 66% a 75% do total. O arroz selvagem e o amaranto não são botanicamente grãos verdadeiros, mas tipicamente associados com a família de grãos devido à sua composição ser semelhante (SLAVIN, 2004).

O endosperma constitui aproximadamente 83% do peso do grão e contém a maior parte de proteínas, carboidratos e ferro, como também algumas vitaminas do complexo B, tais como riboflavina, niacina e tiamina, quando comparado ao grão inteiro. A casca corresponde aproximadamente a 14,5% do peso do grão e contém uma pequena quantidade de proteínas, grande quantidade de vitaminas do complexo B, traços de minerais e fibras alimentares. O gérmen corresponde a aproximadamente 2,5% do peso do grão e é o embrião da semente. Contém mínimas quantidades de proteínas, mas grande parte das vitaminas e traços de minerais (Figura 1).

Atenção especial deve ser dada ao armazenamento de grãos e cereais. Se armazenados em locais inadequados e úmidos, esses alimentos podem ser contaminados pelo fungo *Aspergillus flavus*, que é um dos fungos que produz a aflatoxina, substância cancerígena. Essa toxina está relacionada ao desenvolvimento de câncer de fígado. É preciso salientar ainda que as associações entre dieta alimentar inadequada e o câncer são resultantes de estudos laboratoriais ou de estudos de correlação entre populações com diferentes padrões de consumo (estudos epidemiológicos). Os estudos epidemiológicos do tipo caso-controle têm apresentado resultados muitas vezes controversos, o que se atribui a dificuldades metodológicas, como a mensuração do consumo de alimentos. Apesar da controvérsia, é recomendável a orientação para a adoção de hábitos alimentares saudáveis cujos benefícios

para o controle de outras doenças, já foram comprovados (INCA, 2002; KRISTENSEN et al., 2007; MAENETJE; DUTTON, 2007; MEDRADO-FARIA et al., 2001; MS, 1996).

A World Cancer Research Fund (1997), após desenvolver um trabalho com metanálise que envolveu 129 estudos e analisar outros 13 estudos de caso-controle, considerou convincente a associação das fibras alimentares com a redução do risco de câncer de cólon e reto.

Fibra é a denominação dada à soma de todos os polissacarídeos de vegetais da dieta (celulose, hemicelulose, pectinas, gomas e mucilagens), mais lignina, que não são hidrolisadas pelas enzimas do trato digestivo de animais superiores, por terem ligações do tipo Beta entre suas moléculas. O conceito de fibras, originalmente definidas como restos indigeríveis de plantas, evoluiu durante as últimas duas décadas. Ele foi ampliado de modo a incluir substâncias semelhantes a elas, tais como inulina, frutooligossacarídeos e amido resistente (Quadro 1). Assim, as fibras contêm muitos compostos com diversas propriedades físicas e químicas (HUSSEIN, 2003; MAY et al., 2003; ROCK, 2007; SAAD et al., 2003).

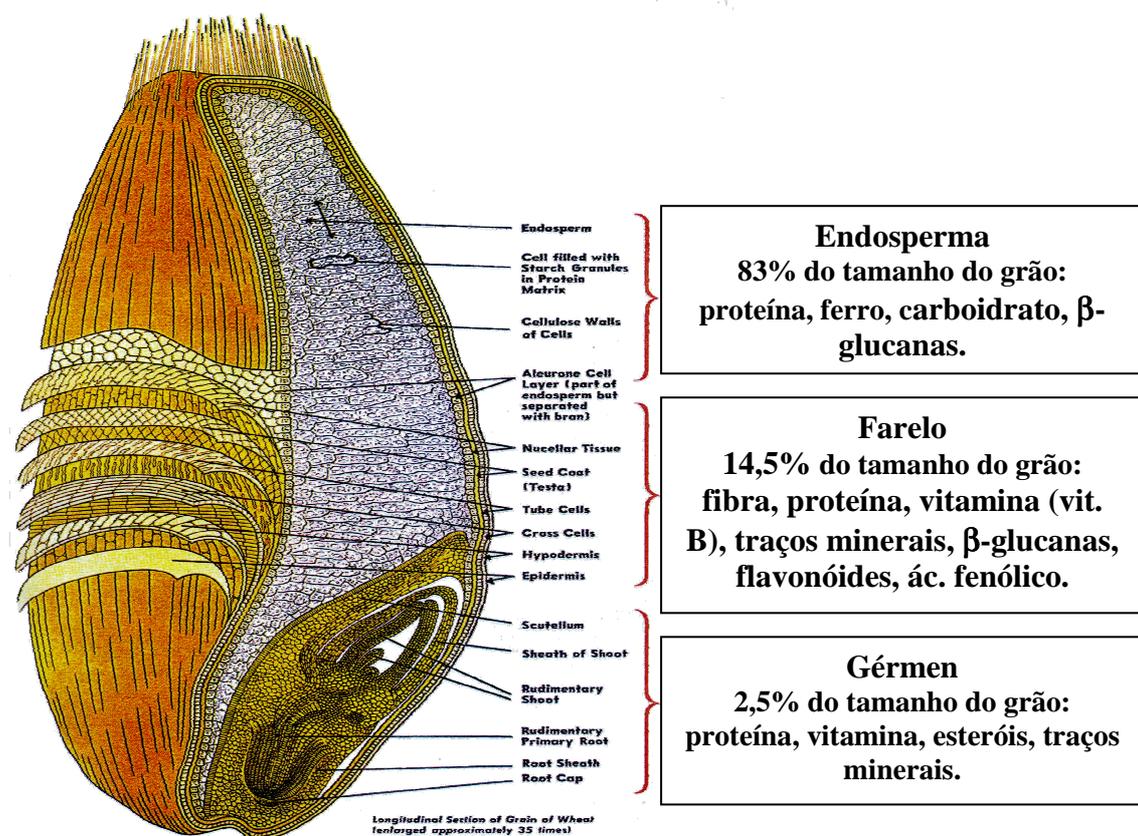


Figura 1 - Esquema representativo do grão integral e de seus principais componentes

Estudos que informaram as associações entre ingestão de fibra de grão e morbidez ou mortalidade podem ser limitados por não diferenciar as fontes de fibras. Os estudos futuros devem distinguir fibra total de grãos integrais e refinados, e recomendar o consumo do grão inteiro (BINGHAM et al., 2003; JACOBS et al., 2000; PARK et al., 2005). Algumas fibras são solúveis em água, e outras são insolúveis. Essa propriedade é associada a efeitos fisiológicos. A fibra alimentar tem um papel essencial na fisiologia da área gastrointestinal, pois modifica a absorção de nutrientes (particularmente carboidratos e lipídios) no intestino, acelera o tempo de trânsito e determina a composição e quantidade de eliminação das fezes. As fibras são as fontes nutricionais principais da microflora colônica, além de gases, enzimas e antioxidantes, o que pode levar à produção de compostos de carcinógenos inativados. O consumo diário de fibra dietética na Europa e nos EUA elevou-se a 15-20 g. A distinção entre os três modos de consumo de fibra alimentar é importante. São eles: como alimento integral; como suplemento; e como substâncias purificadas (MATTOS; MARTINS, 2000; SAAD et al., 2003; TREPEL, 2004).

A capacidade que a fibra tem para reter água é muito importante quando se trata de formulação e processamento de alimentos ricos em fibras. Fisiologicamente, a capacidade de retenção de água é de suma importância, uma vez que a quantidade retida resultará em uma função específica no organismo (DE SÁ; De FRANCISCO, 2000).

Porém, a busca de dados de fibra alimentar (FA) freqüentemente esbarra na falta de informações corretas sobre o tipo e a porcentagem presentes nos alimentos. Algumas tabelas de composição de alimentos utilizadas ainda apresentam dados obtidos por métodos que quantificam a fibra bruta, muito distante, portanto, do valor real da fibra alimentar total (FAT). A FA começou a ser adequadamente quantificada com a utilização de métodos enzimico-gravimétricos e enzimico-químicos, a partir da década de 1990. A FA pode ser utilizada no enriquecimento de produtos ou como ingrediente, pois é constituída de polissacarídeos, lignina, oligossacarídeos resistentes e amido resistente, entre outros, que têm diferentes propriedades físico-químicas. De maneira geral, essas propriedades permitem inúmeras aplicações na indústria de alimentos, substituindo gordura ou atuando como agente estabilizante, espessante ou emulsificante. Dessa forma, a gordura pode ser aproveitada na produção de diferentes produtos, como bebidas, sopas, molhos, sobremesas, derivados de leite, biscoitos, massas e pães. O conhecimento das propriedades físico-químicas é importante para a produção de alimentos com boa textura e sabor, porque a simples adição

de elevadas quantidades de fibra nem sempre resulta em produtos com características sensoriais desejáveis (GIUNTINI et al., 2003).

De acordo com Larrauri (1999), a fibra ideal deve ser bem concentrada, não ter componentes antinutricionais, não comprometer a vida de prateleira do produto a ser adicionado, apresentar boa proporção de fibra solúvel e insolúvel, e apresentar características organolépticas suaves. Além disso, deve ser aceita pelo consumidor como um produto saudável, apresentar efeitos fisiológicos e ter custo razoável.

Fração de fibras	Fonte
Lignina	Parede celular de plantas maduras; por exemplo, grãos integrais, ervilhas, cenouras, aspargos.
Celulose	Parede celular de plantas; por exemplo, camadas de farelo de cereais, frutas (cascas), sementes, polpa de madeira.
Hemicelulose	Parede celular de plantas; por exemplo, grãos integrais (trigo, centeio), alimentos amiláceos, soja.
Pectinas	Parede celular de plantas (especialmente maçã e cascas de frutas cítricas).
Gomas, β-glucanas	Farelo de aveia, farinha de aveia, farelo de cevada.
Mucilagens	Sementes, algas marinhas.
Inulina	Raiz de chicória, tubérculos de alcachofra-de-jerusalém, cebola, alho, alho-porro, banana, tomate, trigo, massas, etc.
Frutooligossacarídeos (Oligofrutose)	Mesmas fontes da inulina, também produzidos a partir da inulina ou sintetizados.

Quadro 1 - Fontes de fibras e substâncias afins

Fonte: Saad et al. (2003)

3.2 Possíveis mecanismos de ação dos grãos integrais na prevenção do câncer colorretal

Vários mecanismos têm sido apontados para explicar o papel das fibras no processo de carcinogênese do cólon.

Essas possibilidades dizem respeito aos efeitos fisiológicos (Quadro 2) e mecânicos das fibras, que, através do (a) aumento do volume das fezes, ou através da diminuição do tempo de trânsito intestinal, facilitariam a remoção dos carcinógenos, co-carcinógenos e/ou promotores do tumor, diminuindo o tempo de contato desses agentes, presentes no conteúdo fecal, com a mucosa do intestino. Outro mecanismo considera a (b) capacidade físico-química da fibra de se ligar aos ácidos biliares, retardando ou reduzindo a absorção de lipídios. O terceiro mecanismo proposto está relacionado com a (c) capacidade das fibras de servir como substrato para a fermentação das bactérias presentes no cólon, influenciando a ecologia intestinal e gerando produtos finais fisiologicamente ativos. Essa fermentação contribui para o aumento da massa bacteriana e, conseqüentemente, para o aumento do volume das fezes, e eleva a produção de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) que alteram o pH e a microflora intestinal, exercendo efeitos fisiológicos benéficos. Também se observa a promoção de absorção de sódio e água, fato importante para a conservação de eletrólitos. O butirato parece exercer as seguintes funções: fornecer energia na mucosa intestinal; estimular diferenciação celular e multiplicação das células basais; aumentar a superfície de contato das microvilosidades; aumentar a absorção de cálcio e a atividade pancreática; e, ainda, aumentar as secreções das enzimas digestivas (AUSMAN, 1993; HOWE et al., 1992; KLURFELD, 1992; NEVES, 2002; SLAVIN, 2004).

O acetato, o propionato e o butirato são os principais ácidos graxos voláteis (AGV) produzidos pela fermentação das fibras. A primeira conseqüência dessa produção de AGV é a acidificação do cólon, o que pode evitar a proliferação excessiva de bactérias indesejadas (por exemplo, os clostrídios). O acetato e a maior parte do propionato atingem o fígado por meio do sangue portal. O propionato inibe a síntese hepática do colesterol e, embora ainda haja algumas controvérsias quanto ao mecanismo exato da síntese de ácidos biliares, triglicerídeos e LDL-c (lipoproteína de baixa densidade - colesterol) em relação às fibras, o papel preventivo de diferentes fibras na redução do colesterol plasmático vem-se confirmando cada vez mais. O butirato é absorvido pelas células do cólon e utilizado como energia prontamente disponível por essas células. A absorção do butirato é acoplada à reabsorção de sódio e de água, e pode, assim, proporcionar um efeito antidiarréico. O efeito dos AGV sobre a integridade das células do cólon e sobre a reabsorção de água pode ter uma

importância crucial para a diarreia associada a antibióticos, quando a flora normal é afetada pela droga. Durante a terapia antibiótica, espécies bacterianas potencialmente patogênicas, normalmente presentes em pequenos números, que são resistentes aos antibióticos podem proliferar. A proliferação bacteriana excessiva resultante pode causar má absorção e translocação bacteriana. As fibras solúveis podem ajudar a controlar a proliferação bacteriana excessiva, mantendo os níveis de AGV que acidificam o conteúdo do cólon, proporcionando energia às células do cólon, mantendo a integridade intestinal e apoiando o desenvolvimento de bactérias normais saudáveis a expensas das bactérias patogênicas (GIBSON; ROBERFROID, 1995, RISQUE et al., 2002; ROSE et al., 2007; SAAD et al., 2003).

As dietas ricas em gorduras ocasionam aumento dos ácidos graxos e dos ácidos biliares nas fezes. Além disso, poderiam levar à mudança na composição dos ácidos biliares e influenciar a atividade metabólica da microflora intestinal, possibilitando que substâncias promotoras de tumor sejam produzidas a partir desses ácidos. No lúmen do cólon sugere-se que os ácidos graxos solúveis e ácidos biliares poderiam interagir com o epitélio do cólon, induzindo o aparecimento de lesões e o aumento da proliferação celular, e atuando como agentes promotores do câncer de cólon (BAZZANO et al., 2005; HOLT, 1999; LIU et al., 2003; NEVES, 2002; WYNDER; SHIGEMATSU, 1967).

Existe também a possibilidade de ocorrer a redução de estrogênios bioativos no sangue. É fato que dietas ricas em fibras estão associadas com a alteração da flora colônica, por atuarem na regulação da recirculação entero-hepática de estrogênios, de tal forma que a quantidade de estrogênio excretado é aumentada. Mecanismos alternativos ressaltam a importância de outros constituintes da fibra, como o fitato (inositol-6-fosfato), que merece ter a sua ação anticarcinogênica investigada, visto que há diversas evidências acerca da variedade de efeitos biologicamente significantes na tumorigênese quimicamente induzida. Dados epidemiológicos muitas vezes não corroboram com os dados experimentais. Talvez tal fato decorra da dificuldade na quantificação da ingestão de fibras, em decorrência dos falhos instrumentos para avaliação do consumo alimentar (MAI et al., 2007; PADILHA; PINHEIRO, 2004).

A ingestão de fibras em alta quantidade pode provocar uma redução na absorção dos minerais, cálcio, zinco, ferro, cobre, magnésio e fósforo, reduzindo a biodisponibilidade de nutrientes importantes. Os efeitos da FA sobre os minerais podem ser mais acentuados em estados fisiológicos especiais, como crescimento, gestação e lactação, e nos idosos, quando as dietas são deficientes nesses nutrientes. As FA terão seu papel benéfico mediante o bom

funcionamento intestinal se a ingestão de líquidos ao dia estiver entre 1.000 ml e 2.000 ml. Alimentos ricos em FA necessitam de mais tempo para serem mastigados. Essa mastigação prolongada induz a uma maior produção de suco gástrico, que juntamente com a saliva e o alimento vão provocar uma elevação do volume do conteúdo estomacal, aumentando a sensação de saciedade. Vale notar a advertência da Organização Mundial de Saúde no sentido de que medidas dietéticas para prevenção de doenças crônicas precisam ser adotadas cedo na vida e ao longo dela. As fibras alimentares também são conhecidas como coadjuvantes no controle do sobrepeso, devido à sensação de saciedade que promovem, mas o consumo de suplementos à base de fibras parece não proporcionar os mesmos benefícios que uma dieta rica nesse componente pode trazer (GARBELOTTI et al., 2003).

Relatos de estudos epidemiológicos observacionais têm evidenciado que a ingestão de micronutrientes tais como vitaminas e minerais pode prevenir alguns tipos de câncer. As vitaminas são compostos orgânicos que variam amplamente quanto à estrutura química e atividade biológica, podendo funcionar tanto como co-fatores de enzimas em diferentes reações bioquímicas quanto como antioxidantes/oxidantes, modulando o balanço oxidativo, e até mesmo como hormônios, regulando a expressão gênica. Há cerca de duas décadas tem-se investigado a relação entre o consumo de vitaminas e de carotenóides (independentemente de sua atividade pró-vitamínica A) e a gênese do câncer, em função de achados promissores de estudos epidemiológicos observacionais. Os estudos nessa área são dificultados pelo fato de o câncer ser uma síndrome que envolve várias etapas, em geral alinhadas em três estágios, definidos como iniciação, promoção e progressão. Além disso, o processo de carcinogênese envolve múltiplos fatores determinantes, sendo complicada a tarefa de se isolar um único nutriente como fator causal (BYERS; PERRY, 1992; DOLL, 1996; FERNANDEZ et al., 2006; NAVES, 2001; OLSON, 1994; PITOT; DRAGAN, 1996; SILVA; ROCK, 2007; VAN POPPEL; VAN DEN BERG, 1997).

Relatos de estudos epidemiológicos observacionais e de estudos em modelos animais indicam que o β -caroteno pode exercer efeito protetor contra o câncer em populações saudáveis e em combinação com substâncias antioxidantes, se ingerido em quantidades mais fisiológicas, conforme encontrado em uma dieta rica em frutas e hortaliças. A combinação entre ácido ascórbico, α -tocoferol e β -caroteno torna-se mais efetiva, visto que esses nutrientes podem interagir no ambiente celular e potencializar a defesa antioxidante, resultando, por exemplo, em proteção contra dano oxidativo no DNA. A ação sinérgica dessas substâncias antioxidantes na quimioprevenção de câncer já foi demonstrada em modelo *in vivo* de carcinogênese (ANDERSON, 1996; BLOCK; COZZI et al., 1997;

HUANG et al., 2007; LANGSETH, 1994; NAVES, 1998; NIKI et al., 1995; POOL-ZOBEL et al., 1997; SHKLAR et al., 1993; SILVA; NAVES, 2001).

As β -glucanas são fibras solúveis presentes em grande quantidade na aveia e cevada, têm importante ação na redução do colesterol sanguíneo em indivíduos com hipercolesterolemia, entre outras propriedades, mas pouco se conhece em relação a esse polímero em produtos brasileiros. A aveia possui capacidade hipocolesterolêmica, que é atribuída principalmente às β -glucanas, que possuem capacidade de aumentar a síntese de ácidos biliares e de reduzir a absorção do colesterol, resultando, por conseguinte, na diminuição do colesterol sanguíneo. Também existem evidências de que as β -D-glucanas têm efeito protetor no desenvolvimento do câncer de cólon e na diminuição da absorção da glicose em diabéticos (BEBER et al., 2002; DE SÁ et al., 1998; QUEENAN et al., 2007).

Os flavonóides pertencem a um grupo dos polifenóis com estruturas variáveis, sendo amplamente distribuídos no reino vegetal. Os polifenóis são produzidos como resultado do metabolismo secundário das plantas e são de grande importância para a sua fisiologia. Mais de 5 mil diferentes flavonóides já foram descritos. Esses compostos são responsáveis pelas cores das flores, das frutas e, algumas vezes, das folhas. Os flavonóides têm extensivas propriedades biológicas que promovem a saúde e reduzem o risco de doenças. Os flavonóides podem ser subdivididos em várias classes, que incluem antocianinas (compostos pigmentados), flavonóis (quercetina e catequinas), isoflavonas (genisteína e daidzeína) e proantocianidinas. A principal fonte de isoflavonas é a soja; a quercetina é abundante na cebola e no chá; as catequinas estão presentes no chá, no vinho tinto e no chocolate; as proantocianidinas são comuns em frutas como maçã, pêra e uva, e bebidas como vinho tinto, chá e chocolate. A estrutura química desempenha um grande papel na absorção, distribuição, metabolismo e excreção; a biodisponibilidade possui grande variabilidade individual, bem como variabilidade entre os diferentes compostos. A propriedade mais bem descrita de quase todos os grupos de flavonóides é a capacidade de atuar como antioxidante. Sendo assim, os flavonóides têm grande influência sobre o sistema vascular, pois protegem o LDL (lipoproteína de baixa densidade) da oxidação, prevenindo as lesões ateroscleróticas. Também por serem antioxidantes, os flavonóides possuem um importante papel na prevenção do câncer. Diversos estudos epidemiológicos têm encontrado uma associação inversa entre a ingestão de flavonóides e a incidência de diversos tipos de câncer. No entanto, alguns estudos não encontraram nenhum tipo de associação. Isso pode ser devido à dificuldade em estimar a ingestão dietética de flavonóides, bem como em descartar a atuação

de outros fitoquímicos presentes nos alimentos, que também exercem proteção contra o câncer. Mais estudos precisam ser realizados a fim de se conhecer melhor a interação entre os nutrientes, pois uma mistura destes pode exercer um efeito maior do que cada um individualmente (JACOBSEN; BATTASTINI, 2007).

Os antioxidantes podem ser definidos como substâncias capazes de retardar ou inibir a oxidação de substratos oxidáveis, podendo estes ser enzimáticos ou não enzimáticos, tais como α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno, ascorbato (vitamina C) e os compostos fenólicos (flavonóides). O consumo de antioxidantes naturais, como os compostos fenólicos presentes na maioria das plantas, que inibem a formação de radicais livres, também chamados de substâncias reativas, tem sido associado a uma menor incidência de doenças relacionadas com o estresse oxidativo. O estresse oxidativo ocorre como um desequilíbrio entre o balanço pró-oxidante/antioxidante, em favor da situação pró-oxidante, promovendo um dano potencial. O dano oxidativo que as biomoléculas sofrem está relacionado com as patologias de um grande número de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas (ASOLINI et al., 2006; O'KEEFE et al., 2007).

Os lipídios desempenham um importante papel no que respeita à qualidade de certos produtos alimentares, particularmente em relação às propriedades organolépticas que os tornam desejáveis (ex.: *flavor*, cor, textura). Por outro lado, conferem valor nutritivo aos alimentos, constituindo uma fonte de energia metabólica, de ácidos graxos essenciais (ácidos linoléico, linolênico e araquidônico) e de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) (SILVA et al., 1999). A oxidação lipídica é responsável pelo desenvolvimento de sabores e de odores desagradáveis, o que torna os alimentos impróprios para consumo, além de também provocar outras alterações que irão afetar não só a qualidade nutricional, devido à degradação de vitaminas lipossolúveis e de ácidos graxos essenciais, mas também a integridade e a segurança dos alimentos, mediante a formação de compostos poliméricos potencialmente tóxicos (RAMALHO; JORGE, 2006).

Os frutooligossacarídeos (FOS) são açúcares não convencionais, não metabolizados pelo organismo humano e não calóricos. São considerados pré-bióticos, uma vez que promovem seletivamente o crescimento de pró-bióticos como *Acidophillus* e *Bifidus*. Essa característica faz com que os FOS promovam uma série de benefícios à saúde humana, desde a redução de colesterol sérico até o auxílio na prevenção de alguns tipos de câncer. Eles melhoram o metabolismo de bifidobactéria e diminuem o pH do intestino grosso, destruindo bactérias putrefativas. A ingestão diária desses carboidratos pode resultar num aumento de bifidobactérias no trato intestinal. A incorporação de FOS na dieta ou uma suplementação

intensificam a viabilidade e a adesão das bactérias (*Acidophilus*, *Bifidus* e *Faecium*) benéficas no trato gastrointestinal, mudando a composição de sua microbiota. Ao mesmo tempo, bactérias patogênicas, incluindo *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* e outras, têm sido inibidas concomitantemente (PASSOS; PARK, 2003; RAFTER et al., 2007; SCHOLZ-AHRENS et al., 2007).

Embora detalhes bioquímicos sobre o mecanismo de controle homeostático de minerais no organismo animal não estejam ainda bem estabelecidos, sabe-se que um dos fatores que mais influenciam na absorção dos minerais é a sua forma química. Os minerais quelatados diminuem os riscos da não-absorção, pois entram no trato intestinal já ligado ao aminoácido. O mineral quelatado é absorvido pelo organismo e nele se mantém intacto, ou seja, a sua ligação com o aminoácido permanece inalterada. Essa absorção é feita por um mecanismo de transporte passivo. A quelatação consiste na formação de anéis heterocíclicos de coordenação, constituídos por um átomo metabólico central, que coordena duas ou mais espécies iônicas ou moléculas, ligadas às posições ativas do átomo. As propriedades dos íons metálicos quelatados diferem daquelas dos íons livres ou simplesmente hidratados porque sua presença nas estruturas quelatadas modifica características químicas e físicas dos grupos coordenados, protegendo-os da influência dos agentes externos, tornando-os resistentes à dissociação dos componentes e dando-lhes estabilidade química. As substâncias capazes de exercer ação quelatante são numerosas, sendo representadas por ácidos inorgânicos bifásicos, ácidos orgânicos dicarboxílicos, diaminas, aminoácidos e peptídeos, entre outros. Do ponto de vista nutricional, apenas quelatos formados com aminoácidos ou dipeptídeos são interessantes. Não obstante, apenas quelatos com peso molecular total abaixo de 1.500 são capazes de penetrar a membrana intestinal sem exigir hidrólise adicional no lúmen. Esse aspecto é interessante, pois, se esses quelatos não são hidrolisados, é capaz de capturar um mineral através do intestino como parte de uma molécula de dipeptídeo. O processo de quelatação envolve a ligação da porção amino livre do aminoácido com o elemento mineral divalente ou trivalente. Assim como ocorrem ligações entre as proteínas e outros nutrientes em algumas dietas submetidas a altas temperaturas, os quelatos podem ser obtidos por exposição de elementos minerais e aminoácidos à temperatura e vapor adequados. Outra forma de quelatação possível ocorre por meio de microrganismos, mais comumente fungos e leveduras. No trato digestivo animal, a inter-relação entre os vários elementos minerais pode ser tanto sinérgica quanto antagônica. Os íons minerais podem interferir entre eles, entrando

em competição seletiva a respeito dos sítios de absorção. Sabe-se hoje que existem íons minerais capazes de reduzir a biodisponibilidade de um ou mais íons de outra natureza; para alguns íons, essa interferência é recíproca. Com relação a esse complexo fenômeno, a grande parte dos casos relacionados com a capacidade de inibição dos microelementos minerais foi quantificada. A competição é especialmente acirrada entre os íons minerais Cu, Zn e Fe, que disputam a mesma via de absorção. Desse modo, uma dieta com altos níveis de cobre pode bloquear a absorção do Zn e do Fe, levando à deficiência destes últimos. Outros fatores interferem na absorção dos sais minerais, como, por exemplo, o álcool, a gordura e a fibra, o que acarretam no transporte do mineral para fora do organismo junto com as fezes (BORGES et al., 2003; O'KEEFE et al., 2007).

A habilidade do fitato em ligar-se a metais, particularmente ao ferro, pode explicar a sua ação antioxidante e anticarcinogênica. O fitato é um poderoso inibidor da produção de radical hidroxila (-OH) mediada pelo ferro, devido à sua capacidade de formar quelato com o ferro, tornando-o cataliticamente inativo. Além disso, o ácido fítico altera o potencial redox do ferro, mantendo-o na forma férrica (Fe^{3+}). Esse efeito oferece proteção contra danos oxidativos, visto que o Fe^{2+} causa produção de oxirradicais e peroxidação de lipídios, enquanto o Fe^{3+} é relativamente inerte. Resultados experimentais que sugerem a associação entre ferro e câncer de cólon em estudos epidemiológicos com humanos e modelos animais ainda são limitados, embora tenha sido sugerido em algumas pesquisas que o efeito protetor da fibra da dieta observada em câncer de cólon não deve ser devido a alterações no volume fecal, conteúdo de água, tempo de trânsito ou pH, mas ao efeito quelante do ácido fítico presente nas fibras da dieta sobre o ferro. Entretanto, existem experimentos que confirmam a redução do volume e do número de tumores no cólon de ratos tratados com azoximetano que receberam 2% de fitato de sódio na água, em comparação com ratos que não receberam fitato de sódio. Em função da propriedade antioxidativa, o ácido fítico pode ser usado como conservante natural muito versátil na indústria de alimentos, prevenindo a hidrólise de óleo de soja e a rancidez em carnes, e estabilizando agentes que conferem cor aos alimentos (SILVA; SILVA, 1999).

Quadro 2 - Propriedades físicas, químicas e fisiológicas das fibras e substâncias semelhantes às fibras

Fibras insolúveis (lignina, celulose, hemicelulose do tipo B)	
Propriedades Físicas/Químicas	Não hidrossolúveis Não fermentáveis ^(a) Não viscosas.
Benefícios fisiológicos	Reduzem a constipação, aumentam a massa fecal, a consistência das fezes e a frequência da evacuação, e aceleram o trânsito intestinal ^(b) Promovem o desenvolvimento da mucosa do íleo e do cólon, e intensificam a proteção contra a infecção bacteriana
Fibras solúveis (pectinas, gomas, mucilagens^(c), β-glucano, hemicelulose do tipo A)	
Propriedades Físicas/Químicas	Hidrossolúveis Fermentáveis ^(a) Viscosas/gelificantes ^(d)
Benefícios fisiológicos	Retardam o esvaziamento gástrico e o trânsito no intestino delgado ^(e) , modulam a motilidade gastrintestinal e aumentam a massa, o volume e a consistência das fezes (efeitos brandos) Reduzem a diarreia (absorção de água aumentada) e promovem o desenvolvimento da mucosa do íleo e do cólon; proporcionam energia à mucosa intestinal, diminuem o pH do cólon e aumentam a proteção contra infecção (função de barreira, imunidade) Aumentam a tolerância à glicose ^(e) e diminuem níveis elevados de colesterol total e LDL ^(e)

Inulina, frutooligosacarídeos	
Propriedades Físicas/Químicas	Hidrossolúveis Fermentáveis Não viscosas
Benefícios fisiológicos	Promovem uma flora intestinal saudável (efeito pré-biótico/bifidogênico) Diminuem o pH do cólon (produção de ácido láctico), aumentam a proteção contra infecção (função de barreira, imunidade) Reduzem a diarreia e a constipação, diminuem os altos níveis de glicose do sangue e melhoram o perfil de lipídeos do sangue.

^a a celulose e a fibra de soja são insolúveis e, em parte, altamente fermentáveis; ^b estes efeitos são menores com partículas de fibras mais finas; ^c psílio é uma mucilagem que retém água sem ser muito solúvel e tem propriedades laxativas semelhantes às das fibras insolúveis; ^d a hemicelulose tem uma baixa viscosidade. A hidrólise da goma guar reduz bastante a sua viscosidade; ^e este efeito aumenta com a viscosidade (isto é, maior com gomas e pectinas).

Fonte: Saad et al. (2003)

3.3 Dieta e câncer

Existem evidências de que a alimentação tem um papel importante nos estágios de iniciação, promoção e propagação do câncer, destacando-se entre os outros fatores de risco. Entre as mortes por câncer atribuídas a fatores ambientais, a dieta contribui com cerca de 35%, seguida pelo tabaco com 30% e outros, como condições e tipo de trabalho, álcool, poluição e aditivos alimentares, os quais contribuem com menos de 5% do total. Acredita-se que uma dieta adequada poderia prevenir de três a quatro milhões de novos casos de cânceres a cada ano (GARÓFOLO et al., 2004; GLANZ, 1997; MS, 1996). Estudos epidemiológicos sugerem que a ingestão de grão integral é protetora contra alguns tipos de câncer, diabetes e também na obesidade. Estudos publicados sobre alimentação integral informam melhoras em biomarcadores sanguíneos, tal como perda de peso, diminuição de lipídios e proteção antioxidante (JACOBS et al., 1995; ROCK, 2007; SLAVIN, 2004).

A relação entre o consumo de certos alimentos e o risco de câncer possui evidência científica apesar da complexidade dos fatores que estão associados à ingestão dos alimentos, como conservação e preparo do alimento, e tipo e quantidade de alimento consumido. Muitos componentes da alimentação têm sido associados com o processo de desenvolvimento do câncer, principalmente câncer colorretal (CCR), mama, próstata, esôfago e estômago (GUERRA et al., 2005; MEDRADO-FARIA et al., 2001; NEVES, 2002).

Foi realizada uma revisão que apresenta uma avaliação experimental *in vitro* e estudos em humanos associando-se fatores terapêuticos ao ambiente com risco de desenvolver CCR. Os estilos de vida corresponderam a um aumento do risco de câncer colorretal quando existia consumo de dieta rica em gordura, calorias, álcool e tabaco, e baixo consumo de verduras, frutas e fibras, o que se referiu como sendo uma “dieta ocidental”, além do estilo sedentário (i.e., sem exercício). Esse tipo de estilo de vida também foi associado com outras doenças crônicas (outros cânceres, obesidade, dislipidemia, diabetes, hipertensão). O cálcio, vitamina D, folato e algumas vitaminas antioxidantes e minerais (tocoferol e selênio) têm efeitos protetores, e exercício diário em 30 minutos resulta numa diminuição significativa do risco dessas doenças. Observou-se, também, que o uso de estrógeno (terapia de substituição de hormônio) substancialmente reduziu o risco de CCR em mulheres na pós-menopausa (AHMED, 2004).

Alguns tipos de alimentos, se consumidos regularmente durante longos períodos, parecem fornecer o tipo de ambiente que uma célula cancerosa necessita para crescer, se multiplicar e se disseminar. Esses alimentos devem ser evitados ou ingeridos com moderação. Nesse grupo estão incluídos os alimentos ricos em gorduras, tais como carnes vermelhas, frituras, molhos com maionese, leite integral e derivados, bacon, presuntos, salsichas, lingüiças e mortadelas. Existem também os alimentos que contêm níveis significativos de agentes cancerígenos, como os nitritos e nitratos usados para conservar alguns tipos de alimentos – pickles, salsichas e outros embutidos – e alguns tipos de enlatados que se transformam em nitrosaminas no estômago. As nitrosaminas, que têm ação carcinogênica potente, são responsáveis pelos altos índices de câncer de estômago observados em populações que consomem alimentos com essas características de forma abundante e freqüente. Já os defumados e os churrascos são impregnados pelo alcatrão proveniente da fumaça do carvão, o mesmo encontrado na fumaça do cigarro, que tem ação carcinogênica conhecida. Os alimentos preservados em sal, como carne-de-sol, charque e peixes salgados, também estão relacionados ao desenvolvimento de câncer de estômago em regiões onde é comum o consumo desses alimentos. O tipo de preparo do alimento também influencia no risco de câncer. Ao fritar, grelhar ou preparar carnes na brasa a temperaturas muito elevadas, podem ser criados compostos que aumentam o risco de câncer de estômago e CCR. Por isso, métodos de cozimento que usam baixas temperaturas são escolhas mais saudáveis (KEY et al., 1996; MEDRADO-FARIA et al., 2001; MIYAZAWA et al., 2007; MS, 1996; PETERS et al., 2003).

Norat et al. (2005) realizaram um estudo prospectivo em que avaliaram o consumo de carne vermelha e de peixe com o risco de CCR. Concluíram que existem evidências nessa associação e, pelos dados obtidos, confirmam tal associação para carne vermelha processada, bem como uma associação inversa com o consumo de peixe.

Em pesquisa com mulheres, Larsson et al. (2005) examinaram potencialmente a associação entre consumo de grãos integrais e o risco de desenvolver o CCR. Um total de 61.433 mulheres preencheu um questionário de freqüência alimentar no período de 1987 a 1990. Nesse estudo, observou-se que 805 novos casos de CCR foram identificados. O maior consumo de grãos integrais foi associado com um risco mais baixo de CCR, o que sugere que o consumo de grãos integrais diminuiu o risco de câncer de cólon nesse grupo estudado.

Estudos demonstram, também, que uma alimentação pobre em fibras, com altos teores de gorduras e altos níveis calóricos, está relacionada a maior risco para o desenvolvimento de CCR, possivelmente porque, sem a ingestão de fibras, o ritmo intestinal

desacelera, o que favorece uma exposição mais demorada da mucosa aos agentes cancerígenos encontrados no conteúdo intestinal. Em relação a cânceres de mama e próstata, a ingestão de gordura pode alterar os níveis de hormônio no sangue, aumentando o risco da doença. Há vários estudos epidemiológicos que sugerem a associação de dieta rica em gordura, principalmente a saturada, com maior risco de se desenvolverem esses tipos de câncer em regiões desenvolvidas, principalmente em países do Ocidente, onde o consumo de alimentos ricos em gordura é alto. Já os cânceres de estômago e de esôfago ocorrem mais frequentemente em alguns países do Oriente e em regiões pobres, onde não há meios adequados de conservação dos alimentos, o que torna comum o uso de pickles, defumados e alimentos conservados em sal (LEVI et al., 1999).

Não está claro se a fermentação anaeróbica de fibra dietética solúvel pela microflora no cólon inibe ou promove a carcinogênese do cólon. Por exemplo, polissacarídeos de goma de fibra causam colapso na microflora intestinal devido aos ácidos acético, propiônico e butírico. Acredita-se que o último é o mediador principal dos efeitos de fibras dietéticas na mucosa (aumentando o crescimento da mucosa e causando a diferenciação epitelial e a apoptose, além de inibir o desenvolvimento do tumor), provavelmente pela ação de isoflavonas, enquanto outros estudos mostraram risco aumentado de crescimento de tumor no cólon quando cobaias consumiram legumes. Os resultados de estudos animais do efeito de fibras diferentes no desenvolvimento do CCR sugerem que o efeito inibitório depende do tipo de fibra ingerida (AHMED, 2004).

Evidências epidemiológicas têm demonstrado que existe relação entre o consumo de frutas frescas e vegetais e menor incidência de cânceres originários em epitélios de revestimento (de cavidade bucal, esôfago, estômago e pulmão). Tem se evidenciado que a vitamina A protege contra o câncer da cavidade bucal, faringe, laringe e pulmão, e é possível que a vitamina E diminua o risco de se desenvolver o câncer. Embora a vitamina C bloqueie a formação endógena de nitrosaminas no trato gastrointestinal, não há evidências de que a ingestão maior dessa vitamina possa prevenir o câncer intestinal (AHMED, 2004; GUERRA et al., 2005; MEDRADO-FARIA et al., 2001).

Os alimentos associados com riscos baixos de vários tipos de cânceres são os tipicamente incluídos na dieta mediterrânea. Essa dieta é caracterizada por um consumo alto de frutas, verduras, cereais e alimentos integrais, assim como peixe, e uma menor ingestão de carboidratos refinados e carne vermelha, devendo o azeite substituir gorduras saturadas (FERNÁNDEZ et al., 2006).

3.4 Incidência de câncer

Médicos do Egito antigo (3000 a.C.) registraram doenças que, dadas as suas características, provavelmente poderiam ser classificadas como câncer. Existem evidências de que Hipócrates (377 a.C.) também descreveu enfermidades que se assemelhavam aos cânceres de estômago, reto, mama, útero, pele e outros órgãos. Portanto, a presença do câncer na humanidade já é conhecida há milênios. No entanto, registros que designam a causa das mortes como câncer passaram a ocorrer na Europa apenas a partir do século XVIII. Desde então, observou-se o aumento constante nas taxas de mortalidade por câncer, que pareceram acentuar-se após o século XIX, com a chegada da industrialização (GARÓFOLO et al., 2004).

Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC), os oito tipos mais comuns de câncer no sexo masculino são os de pulmão, estômago, CCR, próstata, boca e faringe, fígado, esôfago e bexiga. As mulheres são atingidas pelos cânceres de mama, colo de útero, CCR, estômago, pulmão, boca e faringe, ovário e endométrio (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997). Para o ano de 2015 são esperados 9 milhões de óbitos por câncer na população mundial e, em 2030, 11,4 milhões de mortes (WHO, 2007). De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. O envelhecimento traz mudanças nas células que aumentam a sua suscetibilidade à transformação maligna. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer, explica em parte o porquê de o câncer ser mais freqüente nesses indivíduos. Os fatores de riscos ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores atuam alterando a estrutura genética (DNA) das células. O surgimento do câncer depende da intensidade e da duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer (COTTERCHIO et al., 2005; MULHALL et al., 2005; RIBEIRO et al., 2003).

No Brasil, observa-se que os tipos de câncer que se relacionam aos hábitos alimentares estão entre as seis primeiras causas de mortalidade por câncer. O perfil de consumo de alimentos que contêm fatores de proteção está abaixo do recomendado em diversas regiões do país. A ingestão de fibras também é baixa no Brasil, onde se observa, coincidentemente, uma significativa freqüência de CCR. O consumo de gorduras é elevado nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, onde ocorrem as maiores incidências de câncer de mama no país. O câncer de estômago ocupa o primeiro lugar em mortalidade entre homens

no Brasil, sendo São Paulo, Fortaleza e Belém as cidades onde esse tipo de câncer atinge os mais altos níveis de frequência do mundo (MARCHIONI et al., 2007; NEVES, 2002).

Em 2006 são esperados 234.570 novos casos de câncer para o sexo masculino e 237.480 para o sexo feminino no Brasil. Estima-se que o câncer de pele não melanoma (116 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de mama feminina (49 mil), próstata (47 mil), pulmão (27 mil), CCR (25 mil), estômago (23 mil) e colo do útero (19 mil). Os tumores mais incidentes para o sexo masculino estão relacionados ao câncer de pele não melanoma (55 mil casos novos), próstata (47 mil), pulmão (18 mil), estômago (15 mil) e CCR (11 mil). Para o sexo feminino, destacam-se os tumores de pele não melanoma (61 mil casos novos), mama (49 mil), colo do útero (19 mil), CCR (14 mil) e pulmão (9 mil) (INCA, 2005).

3.5 Câncer colorretal

O número de novos casos de câncer colorretal (CCR) mundial aumentou rapidamente desde 1975 e afeta igualmente homens e mulheres. No mundo, os tumores malignos que acometem o cólon e o reto a cada ano somam cerca de 945 mil casos novos (Figuras 2 e 3), sendo a quarta causa mais comum de câncer no mundo e a segunda em países desenvolvidos. No entanto, a incidência de CCR não é comumente distribuída. Por exemplo, em países ocidentalizados (América do Norte, América do Sul, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia) a incidência de CCR em homens é de 12,6%, e em mulheres, de 14,1%, ao passo que em países em desenvolvimento representa 7,7% e 7,9% de todos os casos em homens e mulheres respectivamente. É calculado que aproximadamente 394 mil mortes ocorrem anualmente devido ao CCR, e este câncer aparece como o segundo para causa de morte por câncer nos EUA e o terceiro nos países de União Européia; no entanto, sua etiologia não é completamente entendida. Os resultados de estudos sugerem que fatores ambientais e o estilo de vida ocidental explicam a maioria de casos de CCR, e foi calculado que até 90% de CCR nos EUA podem ser atribuídos à dieta. A incidência de CCR é diretamente associada à idade. Quando diagnosticado antes de 40 anos de idade, é bem possível que a causa seja genética. Três de cada quatro casos de CCR ocorrem no cólon. Quando o CCR é diagnosticado numa etapa precoce, a sobrevivência é de 90% dos casos. A cirurgia é o seu tratamento primário, retirando a parte do intestino afetada e os linfonodos próximos a essa

região. Muitos tumores do reto são tratados com cirurgias que preservam o esfíncter anal, através da utilização dos grampeadores, o que evita as colostomias. Após o tratamento cirúrgico, a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, é utilizada para diminuir a possibilidade da volta do tumor (recidiva). Quando a doença está disseminada, com metástases para o fígado, pulmão ou outros órgãos, as chances de cura diminuem (AHMED, 2004; COTTERCHIO et al., 2005; GARCIA et al., 2003; MULHALL et al., 2005).

O tratamento das doenças colorretais por videolaparoscopia (VL) começou na década de 90, apenas quatro anos após a introdução da colecistectomia laparoscópica. Progressivamente, demonstraram-se várias vantagens associadas à VL, especialmente no tratamento de doenças benignas. Como as ressecções intestinais requerem um grande número de casos para obter proficiência, esses procedimentos ainda não alcançaram grande popularidade, mesmo entre os cirurgiões, fazendo com que as indicações de colectomias laparoscópicas variem de maneira significativa entre as instituições. No contexto do tratamento do CCR, o acesso laparoscópico oferece perspectiva bastante atraente, como o estadiamento de lesões avançadas e o manuseio paliativo de pacientes com CCR incurável. Entretanto, o aspecto mais controverso reside na utilização da VL em ressecções curativas, questionando-se a possibilidade de violação de princípios oncológicos e a ocorrência de recidiva tumoral precoce (especialmente o fenômeno de metástases em portais). O emprego da tomografia computadorizada pode detectar de 70% a 80% das metástases hepáticas que são demonstradas pela ultra-sonografia e palpação intra-operatória em laparotomia. Nesse sentido, pode-se atingir maior acurácia com a adição de técnicas de ultra-sonografia laparoscópica, e a comparação com métodos de imagem convencionais tem obtido resultados animadores (CAMPOS, 2003).

Depois do câncer de pulmão, o CCR é a segunda causa de morte entre os cânceres nos EUA, com aproximadamente 57.100 mortes no ano de 2001. Os dados sugerem que houve diminuição na mortalidade de CCR no período de 1975 a 1988 em países como Portugal, Grécia, Itália, Espanha e EUA. Imigrantes americanos originalmente da Alemanha, Irlanda, Tchecoslováquia e Grécia tendem a ter incidência mais alta de doença que imigrantes de outros países. O aumento na incidência de mortalidade de CCR foi apontado no Japão e na China. Estima-se que, sem nenhuma intervenção preventiva, aproximadamente 5,6% dos americanos desenvolverão câncer de cólon em algum ponto durante a sua vida (AHMED, 2003).

O cólon pode ser dividido em cinco partes: ceco, cólon direito (ou ascendente), cólon transverso (porção intermediária do intestino grosso, que cruza o abdômen da direita para a

esquerda, unindo o cólon direito ao esquerdo), cólon esquerdo (ou descendente) e sigmóide (parte do intestino grosso que continua a partir do cólon esquerdo até chegar ao reto). O CCR abrange tumores que atingem o cólon (intestino grosso) e o reto. Há evidências médicas comprovando genes anormais nos pólipos. Esses genes têm estruturas hereditárias, que determinam o comportamento e o crescimento da célula. Quando esses genes não têm controle, há tendência para o crescimento dos pólipos (tumores benignos parecidos com verrugas). Alguns tipos de pólipos são considerados lesões pré-malignas ou pré-cancerosas. O CCR também pode desenvolver-se em outras condições, como na colite crônica (AHMED et al., 2007; COTTERCHIO et al., 2005; GARCIA et al., 2003; HCANC, 2005).

Murtaugh et al. (2006) objetivaram o estudo dos fatores de riscos modificáveis na etiologia do CCR e suas interações com susceptibilidade genética. Segundo eles, o polimorfismo dos receptores funcionais de vitamina D (VDR) pode influenciar a carcinogênese por meio da modificação do crescimento celular, proteção contra o estresse oxidativo e efeito celular, ou através das vias dos fatores de crescimento insulina ou “tipo-insulina”. Investigaram as interações entre alimentos (laticínios, carne crua e processada, e grãos integrais e processados) e fatores dietéticos (relação entre sacarose e açúcar, e índice glicêmico) relacionados à resistência à insulina com o polimorfismo *FokI* do gene VDR e risco de desenvolvimento de câncer de colorretal. Os dados (dieta, antropometria e estilo de vida) e o DNA foram obtidos de um estudo caso-controle de câncer de cólon (1.698 casos e 1.861 controles) e câncer retal (752 casos e 960 controles) no norte da Califórnia, Utah, e na área metropolitana da Twins Cities, em Minnesota (apenas câncer de cólon). Modelos de regressão de logística incondicional foram ajustados para tabagismo, raça, sexo, idade, índice de massa corpórea, atividade física, consumo de energia, fibra dietética e cálcio. O risco mais baixo de câncer de cólon foi observado com os genótipos *Ff/ff FokI* e uma baixa relação entre sacarose e fibra. O risco de câncer retal diminuiu com o maior consumo de laticínios e aumentou com o consumo de carne crua ou processada. Fatores de risco dietéticos modificáveis podem ser diferencialmente importantes entre indivíduos do genótipo VDR e podem agir por meio da via da insulina para o risco de CCR através de gordura, cálcio ou outras formas.

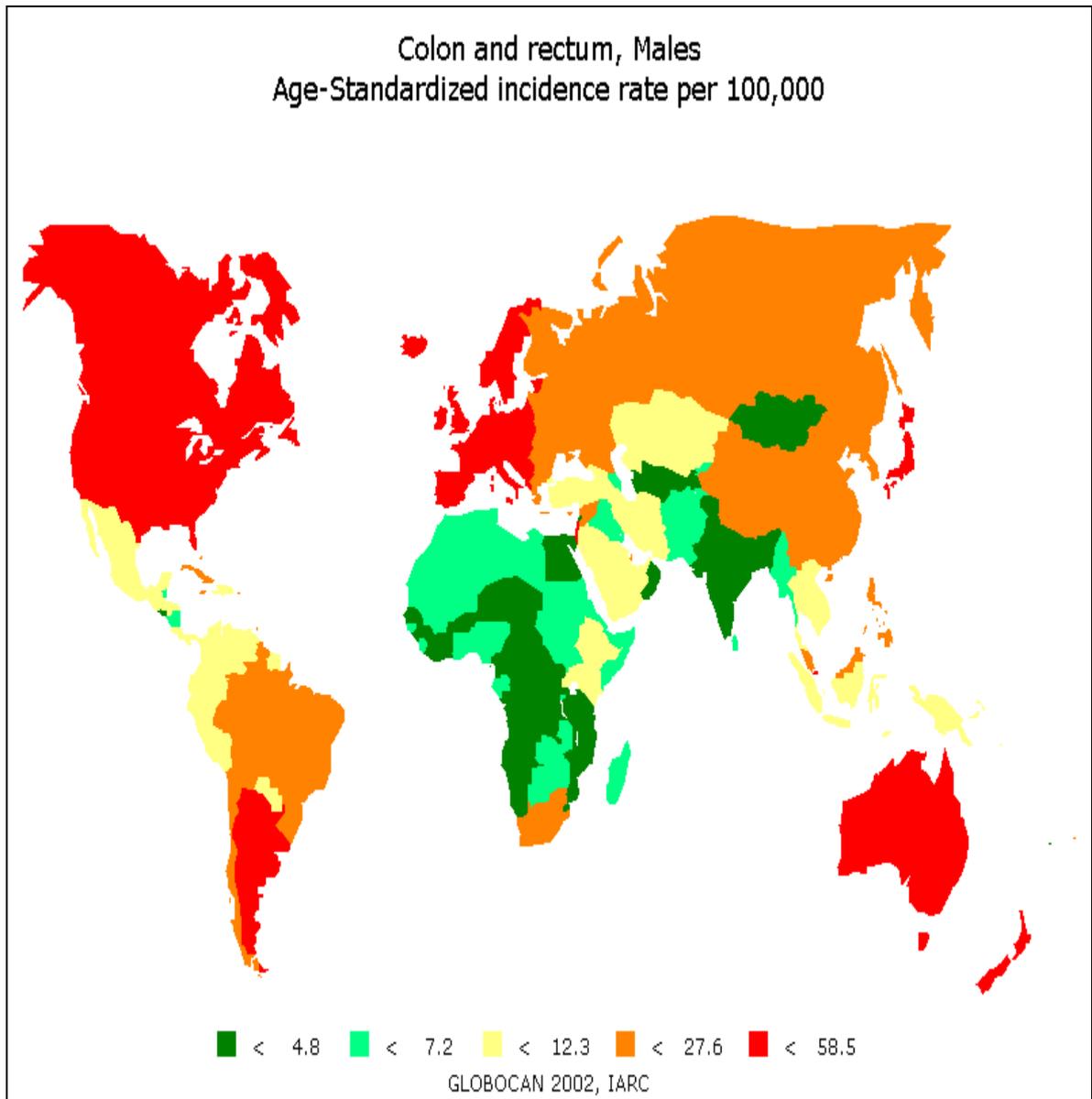


Figura 2 - Incidência mundial de CCR por 100.000/habitantes, sexo masculino (2002)

Fonte: IARC (2006)

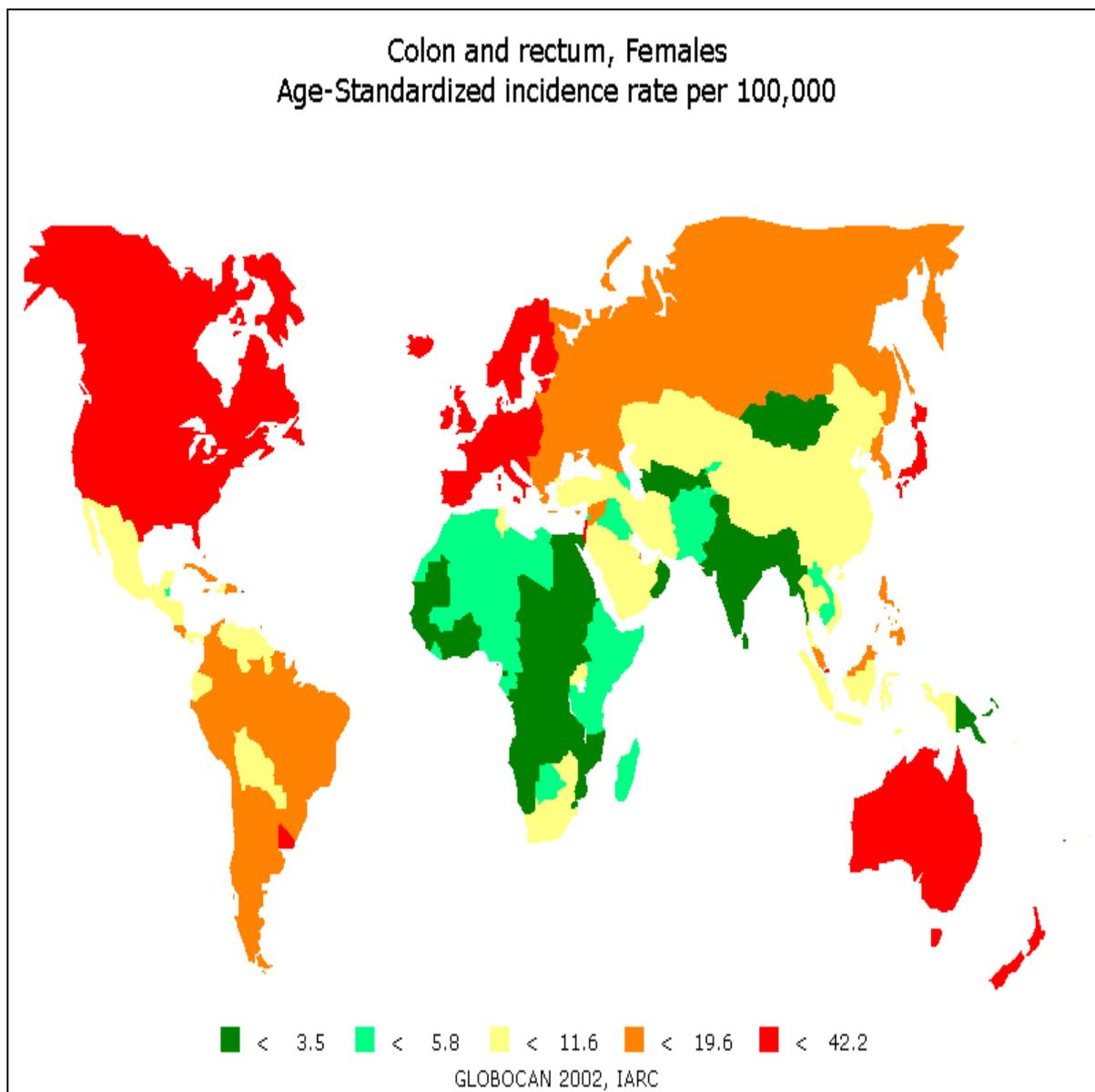


Figura 3 - Incidência mundial de CCR por 100.000/habitantes, sexo feminino (2002)

Fonte: IARC (2006)

No Brasil, existe uma diferença regional na distribuição dos tumores de cólon e reto, sendo os maiores coeficientes observados nas populações das regiões Sul e Sudeste, que se caracterizam por apresentar o maior nível socioeconômico do país. As diferenças regionais das taxas de mortalidade por câncer de cólon/reto têm sido ressaltadas por diferentes autores, que apontam a contribuição de hábitos culturais e alimentares, e diferenças socioeconômicas e de estilo de vida para essa heterogeneidade, além de outros aspectos relevantes, como o acesso aos serviços de saúde e a qualidade do atendimento hospitalar e dos serviços de

prevenção. Esses fatores devem ser considerados na avaliação das diferenças encontradas entre as regiões e capitais brasileiras, já que as regiões Sul e Sudeste, em comparação com as demais, apresentam, provavelmente, hábitos de vida que poderiam levar a maior risco de desenvolvimento de câncer de cólon/reto, como o baixo consumo de fibras e o alto teor de lipídios na dieta, ingestão elevada de álcool e prevalências mais altas de tabagismo (GARCIA et al., 2003; KOIFMAN, 1995; NEVES, 2002; NEVES, 2005; SICHIERI et al., 1992).

Com o aumento da expectativa de vida, bem como com a progressiva industrialização e globalização, as neoplasias ganharam importância crescente no perfil de mortalidade, ocupando no Brasil o segundo lugar como causa de óbito. Em relação à idade, mais de 50% dos casos manifestam-se após os 60 anos de idade, sendo o risco desse tipo de câncer tanto maior quanto maior a faixa etária. Nos pacientes jovens, com idade até 40 anos, a incidência dessa neoplasia varia de 2% a 6%. Embora o CCR seja mais comum na sexta década de vida e a incidência aumente com o avançar da idade, tem-se observado uma frequência maior do diagnóstico em doentes mais jovens. Por outro lado, devido ao aumento da longevidade da população, muitos doentes têm sido submetidos a tratamento cirúrgico com idade avançada (MALHEIROS et al., 2005).

Estimativas para o ano de 2006 no Brasil apontam o câncer colorretal como o quarto tumor maligno mais frequente para a população (Figuras 4 e 5). O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados para o Brasil em 2006 foi de aproximadamente 11 mil casos em homens e de aproximadamente 14 mil casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 12 casos novos para cada 100 mil homens e de 15 casos para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCR em homens é o quarto mais frequente nas regiões Sul (22/100.000), Sudeste (17/100.000) e Centro-Oeste (10/100.000). Nas regiões Nordeste (4/100.000) e Norte (3/100.000), ocupa a quinta e sexta posição respectivamente. Para as mulheres é o segundo mais frequente (21/100.000) na região Sudeste, o terceiro nas regiões Sul (22/100.000), Centro-Oeste (10/100.000) e Nordeste (5/100.000), enquanto na região Norte (4/100.000) ocupa a quinta posição (INCA, 2005).

Atualmente, muito pode ser feito para prevenir e curar o câncer. A descoberta de CCR numa etapa precoce e a identificação de indivíduos suscetíveis resultam em mortalidade reduzida. Padrões dietéticos associaram-se com o risco de CCR, ou seja, dieta rica em gordura e calorias, pequena ingestão de verdura, frutas e fibras (AHMED, 2003; GARCIA et al., 2003).

Os principais fatores de risco são: idade acima de 50 anos; história familiar de CCR; história pessoal pregressa de câncer de ovário, endométrio ou mama; dieta com alto conteúdo de gordura e carne, e baixo teor de cálcio; obesidade; e sedentarismo. As condições hereditárias que podem levar ao CCR têm sido classificadas em três categorias: (a) polipose adenomatosa familiar, que é a proliferação do epitélio do intestino grosso, sendo transmitida como traço autossômico dominante e responsável por 5% dos casos de câncer de cólon; (b) polipose familiar, que inclui a síndrome de Gardner, também transmitida como condição autossômica dominante, onde adenomas cobrem a superfície do intestino; e (c) casos de câncer de cólon associados com síndromes não polipose, que incluem a síndrome Lynch I, que está associada apenas ao tumor de intestino grosso, e a Lynch II, que está também associada com outras neoplasias, frequentemente de ovário e de endométrio (CORREA, 1996; KINNEY et al., 2007; NEVES, 2002).

Fatores ambientais são claramente associados com risco para CCR. Young et al. (2005) realizaram uma pesquisa para avaliar os efeitos da ingestão de grão integrais e o impacto sobre o CCR. A evidência desse estudo indica que tipos de fibras diferentes criam condições diversas em regiões diferentes do intestino. Os dados de modelos animais mostram que a fibra insolúvel tem aspecto protetor. No entanto, evidências de estudos em humanos não são coerentes, especialmente considerando-se os estudos de intervenção. Esses estudos foram baseados em biomarcadores de formação de câncer para medida de um efeito. A característica molecular biológica do CCR é revisada num esforço para identificar como a ingestão de fibra regula a oncogênese. Enquanto vários mecanismos podem explicar a proteção, os resultados de fermentação e, especialmente, de produção de ácido butírico fornecem exemplos de instabilidade genômica. A ativação da apoptose e a apreensão de ciclo celular parecem ser os mecanismos que capacitam a correção de acontecimentos genômicos que guiam a oncogênese.

Estudos prévios sugerem a diminuição de risco de CCR com maior ingestão de verduras, frutas e grãos. Poucos estudos, no entanto, examinaram esses fatores em relação à ocorrência de pólipos. Witte et al. (1996) usaram dados de 488 casos-controle para avaliar as associações de verduras, frutas e grãos com pólipos. As pessoas estudadas eram californianas do Sul (50 a 74 anos de idade) que fizeram uma sigmoidoscopia no período de 1991 a 1993. O consumo freqüente de verduras, frutas e grãos foi associado com a diminuição de pólipos. Os autores também acharam associações inversas, ou seja, favoráveis para o consumo de verduras devido ao carotenóide, vitamina C, alho e tofu (ou grãos de soja).

Jacobs et al. (2000) avaliaram 11.040 mulheres no período de pós-menopausa que consumiam fibras em proporções diferentes e grãos refinados no período entre 1986 e 1997. Mulheres que consumiram grãos integrais e fibras apresentaram um índice de mortalidade 17% menor em relação às que consumiam grãos refinados. Para os autores, o grão integral é um nutriente rico e confere benefícios à saúde que podem resultar em aumento da longevidade. Estudos que informaram as associações entre ingestão de fibra de grão e morbidez ou mortalidade podem ser limitados por não diferenciar as fontes de fibra. Os estudos futuros devem distinguir fibra total de grãos refinados; devem diferenciar grãos inteiros de refinados e comprovar a recomendação do consumo do grão inteiro.

Stephen et al. (1999) investigaram se a raridade de CCR em africanos (predomínio < 1:100.000) poderia ser explicada por fatores dietéticos que reduziriam o risco e se ocorriam diferenças na fermentação colônica. Concluíram que o predomínio baixo de CCR em africanos não pode ser explicado por fator protetor dietético tal como fibra, cálcio, vitaminas e ácido fólico, mas pode ser influenciado pela ausência de fatores “agressivos”, tais como excesso de proteína animal e gordura, e por diferenças na fermentação colônica bacteriana.

Um estudo realizado por Jacobs et al. (1998), com 40 casos-controle, avaliou os cânceres colorretal, gástrico e endometrial relacionados ao consumo de grãos integrais. Existem evidências de que é confirmada a hipótese de proteção para vários cânceres quando consumido o grão integral. Os cânceres com presença hormonal (estrógeno), como endometrial, de ovário e de mama, parecem ser menos freqüentes quando há consumo de grãos integrais. Quanto ao câncer gástrico, parece que componentes nitrosos que predisõem esse tipo de câncer são neutralizados quando consumido o grão integral. Linfomas e sarcomas parecem também ser menos freqüentes.

Um grupo de compostos químicos encontrados nos grãos (cereais integrais e feijões), legumes, verduras e frutas denominado flavonóide demonstraram efeitos biológicos positivos em relação à prevenção do câncer, por seus efeitos antimutagênicos, antioxidantes e reguladores dos ciclos celulares, inibindo a proliferação de vários tipos de células cancerosas e estimulando a sua destruição. Esses flavonóides são encontrados principalmente nas camadas externas ou cutículas das frutas, vegetais, raízes, folhas e chás (CHOI et al., 2001; LEVI et al., 1999).

Neuhauser (2004), analisando mais de uma dezena de publicações, encontrou diminuição no risco de câncer de 40% a 58% entre as pessoas que mais ingeriam os alimentos que contêm flavonóides em comparação com as que menos ingeriam, após períodos que variaram de 13 anos a 30 anos de seguimento dos pacientes. Os alimentos que contêm flavonóides demonstraram efeito protetor contra câncer de pulmão, estômago, próstata, rim, cólon e reto.

Alguns centros avançados já conseguem orientar seus pacientes sobre os hábitos alimentares e a prevenção do câncer digestivo, principalmente em países do Oriente como o Japão. Mas esse conhecimento ainda está longe do médico clínico ou de centros especializados menores que ainda não fazem a orientação alimentar da população visando à prevenção do câncer digestivo, principalmente em áreas de maior risco dessas doenças. Em estudos importantes já realizados em diversos países onde as neoplasias digestivas têm grande prevalência, como China e Japão, já ficou claramente demonstrada a influência de alimentos defumados ou conservados pelo sal na origem do câncer de estômago, por exemplo. Também nesses países foi demonstrado que o consumo regular de frutas, legumes e verduras frescas tem influência relevante na prevenção do câncer de estômago e colorretal. Em recente estudo populacional realizado em nove países europeus, com quase 500 mil pessoas, constatou-se que o hábito de comer carne vermelha diariamente aumentou significativamente o aparecimento de câncer colorretal quando comparado com uma população que ingeria carne vermelha apenas uma vez por semana. A substituição da carne vermelha por pescados mostrou-se benéfica na diminuição das taxas de câncer do intestino grosso. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) demonstram grande diferença nas taxas de câncer colônico entre o Amapá e o Rio Grande do Sul – este último tem quase 20 vezes mais casos desse tipo de câncer por 100 mil habitantes, fator atribuído ao grande consumo de carne bovina no estado sulista (ILIAS, 2006).

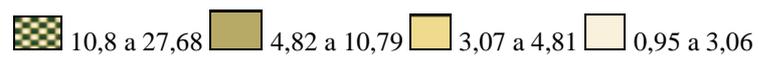
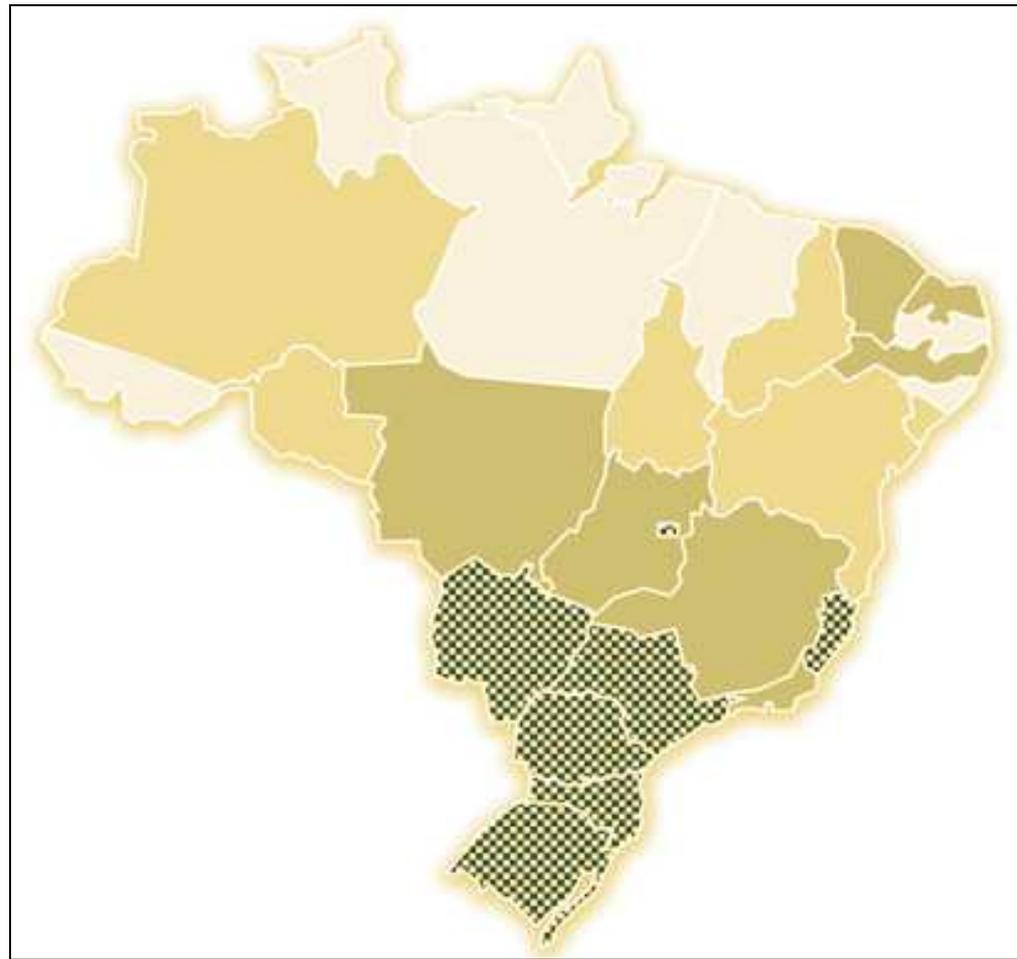


Figura 4 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 homens, estimadas para o ano de 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto) no Brasil

Fonte: INCA (2006)

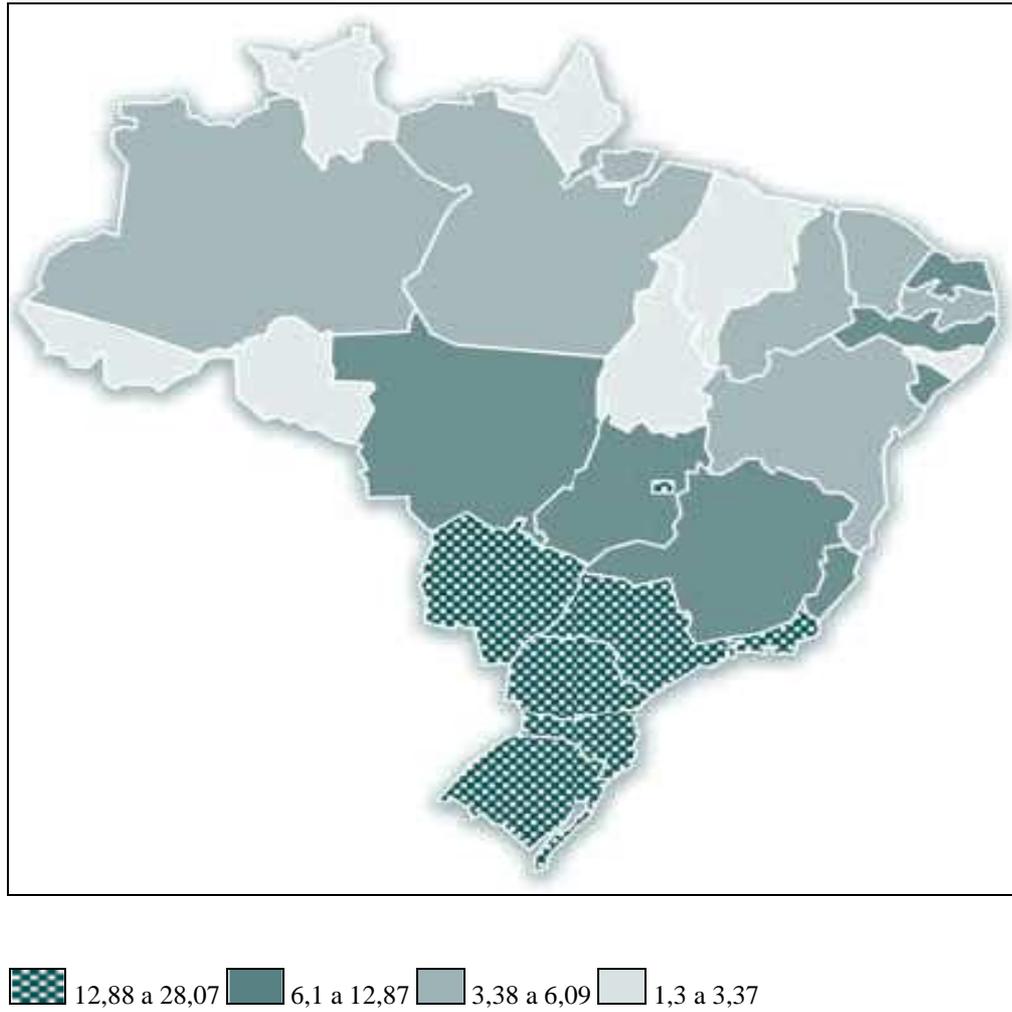


Figura 5 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para o ano de 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto) no Brasil

Fonte: INCA (2006)

3.6 Revisão sistemática com metanálise

A revisão sistemática é uma revisão planejada que responde a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, além de coletar e analisar os dados desses estudos incluídos na revisão (Figura 6). A metanálise – ou *quantitative review; pooling; quantitative synthesis* – é

o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos (CASTRO, 2001).

As revisões sistemáticas reúnem, de forma organizada, grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas e auxiliam na explicação de diferenças encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão. A metanálise é o método estatístico aplicado à revisão sistemática que integra os resultados de dois ou mais estudos primários (CLARKE et al., 2001).

A revisão sistemática é um estudo retrospectivo secundário que identifica, seleciona e avalia, criticamente, estudos primários (coorte, acurácia, ensaios clínicos, etc.), permitindo a somatória dos seus resultados e transformando informação em conhecimento. Proporciona uma visão geral clara e reprodutível dos estudos primários, avalia o benefício ou não de uma intervenção e identifica os erros e acertos dos estudos, possibilitando que um novo estudo seja planejado de forma mais adequada. Ela permite, muitas vezes, explicar as diferenças encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão (RIERA et al., 2006).

A metanálise se oferece como um método ou mesmo um paradigma a partir do qual o pesquisador adota um novo enfoque ao reunir resultados e conclusões alheias. Ela se distingue da revisão bibliográfica tradicional, comum na atividade científica, porque nela as técnicas quantitativas assumem lugar de destaque. Uma metanálise visa extrair informação adicional de dados preexistentes através da união de resultados de diversos trabalhos e pela aplicação de uma ou mais técnicas estatísticas. É um método quantitativo que permite combinar os resultados de estudos realizados de forma independente (geralmente extraídos de trabalhos publicados) e sintetizar as suas conclusões ou mesmo extrair uma nova conclusão. Praticamente qualquer técnica de análise estatística poderá ser aplicada em metanálises, dependendo apenas da natureza dos dados e dos objetivos do estudo (LUIZ, 2002; MARTINS; SILVA, 2006).

O crescente volume de publicações científicas gerado pelo desenvolvimento das pesquisas e as conclusões, algumas vezes divergentes, obtidas em diferentes trabalhos versando sobre um mesmo tema são as duas principais motivações de pesquisadores em compilar informações publicadas. Em vista disso, procedimentos estatísticos, entre os quais se destaca a metanálise, vêm sendo desenvolvidos para obtenção de uma resposta única e confiável para um conjunto de resultados publicados. Além desse alto crescimento na quantidade de publicações e, conseqüentemente, de trabalhos publicados, temos ainda o

aumento significativo na velocidade da divulgação dos trabalhos via *internet*. Também associado ao desenvolvimento dos recursos eletrônicos e computacionais, vê-se aumentar muito a capacidade de aquisição, armazenamento, transporte e análise de dados na forma digital, o que, com certeza, influenciou na decisão de alguns cientistas em reanalisar ou superanalisar conjuntos de dados ou resultados já disponíveis, em vez de obter seus próprios dados (GIANNOTTI, 2004; LUIZ, 2002; VARANDAS; CARNEIRO, 2006).

Segundo Finney (1995), o termo “metanálise” foi utilizado pela primeira vez, por G. V. Glass, em 1976, em um artigo intitulado *Primary, secondary and meta-analysis of research*, na revista *Educational Research*, volume 5, páginas 3 a 8. Antes disso, em diversos trabalhos foram utilizadas técnicas estatísticas para combinar ou reunir dados já publicados ou utilizados em outros estudos, sem, entretanto, ter-se cunhado um termo específico para definir o método utilizado (LUIZ, 2002).

Como em quase tudo que diz respeito à estatística aplicada aos problemas agrícolas, Sir Ronald A. Fisher foi o primeiro a abordar de forma sistemática a análise conjunta de experimentos conduzidos de forma independente. Já no seu livro *Statistical Methods for Research Workers*, cuja primeira edição saiu em 1925, ele apresentava um tópico específico sobre a combinação de probabilidades originadas de testes de significância (FISHER, 1970). Outros nomes ilustres da estatística aplicada à agricultura, como Yates, Cochran e Finney, também se debruçaram sobre o problema da análise de grupos de experimentos desde antes da Segunda Guerra Mundial. Foi inclusive essa guerra que – como costuma acontecer em momentos de grave crise – praticamente obrigou a utilização cada vez mais racional dos recursos, incluídos aí os dados de pesquisa. Na Inglaterra, uma ilha cercada pelos submarinos alemães, era necessário aumentar rapidamente a produção de alimentos, pois os navios que traziam esses produtos eram constantemente afundados, causando perdas de vidas e aumentando consideravelmente os custos, estando limitado então o comércio por via marítima, destinado prioritariamente aos produtos essenciais ao esforço de guerra. Com os recursos como terra arável, fertilizantes e sementes sob estritas limitações, era necessário, no menor tempo possível, decidir onde, quando e o que plantar, com qual e quanto fertilizante, para garantir a máxima produção. Foi nesse momento que Yates, auxiliado pelos seus assistentes, entre eles Finney, se utilizou de inúmeros experimentos de campo, conduzidos desde o início do século não só na Grã-Bretanha como também em diversos países da Europa Ocidental que tinham padrão de cultivo similar ao da Inglaterra, sobre a resposta das principais culturas à aplicação de fertilizantes, produzindo estimativas da magnitude do

aumento na produção associado às doses dos principais elementos fertilizantes. Esses resultados serviram de base para o estabelecimento de uma política nacional que, em resumo, indicava que havia potencial de aumentar a produção interna de alimentos se fosse possível garantir a continuidade na importação de certos fertilizantes. Isso certamente contribuiu para salvar a vida de inúmeros marinheiros ingleses, enquanto a população britânica continuou a ser adequadamente alimentada (FINNEY, 1995; LUIZ, 2002).

As vantagens da revisão sistemática com metanálise consistem também no aumento da precisão e validade dos resultados em relação à dos ensaios clínicos randomizados isolados, já que aumenta o tamanho da amostra e, conseqüentemente, reduz o intervalo de confiança das estimativas realizadas. Os aspectos essenciais das revisões sistemáticas seguem os seguintes critérios: tema relevante; evidências disponíveis (existência de estudos); e revisão da literatura (toda a informação disponível deve ser coletada e criticamente avaliada). Um viés (*bias*) é considerado um erro ou desvio sistemático nos resultados ou inferências. Em estudos de cuidados em saúde, vieses podem surgir de diferenças sistemáticas nos grupos de comparação (viés de seleção), do cuidado aos participantes (que deve ser igual para todos os grupos), da exposição a outros fatores além da intervenção de interesse (viés de condução), de perdas ou exclusões de pessoas incluídas no estudo (viés de seguimento), ou de como os desfechos são verificados (viés de detecção ou diagnóstico) (COCHRANE REVIEWERS, 2001).

Para que uma metanálise seja bem conduzida, devem-se tomar certos cuidados para que a conclusão não seja influenciada ou substancialmente modificada por outros fatores que não os de interesse. Há que se levar em consideração se os tamanhos de efeito têm distribuição homogênea, o que geralmente é verificado por meio de um teste específico para tal fim, e, o que é mais importante, se foram analisadas variáveis que possam interferir, as chamadas variáveis confundidoras. Isso pode ser feito pelas análises de sensibilidade, que se realizam separando os estudos em dois grupos, de acordo com a variável independente a ser investigada e comparando se há diferenças significativas nos ES (*effect size*) encontrados nos subgrupos, ou, dependendo do caso, pelos métodos estatísticos convencionais, como a análise de variância (TISSOT et al., 2003).

O conhecimento científico tem crescido exponencialmente, fazendo com que médicos pesquisadores e tomadores de decisão estejam inundados de informações, necessitando integrá-las de modo consistente. A fim de otimizar as tomadas de decisão, os estudos de revisão, caracterizados como revisão sistemática e metanálise, estabelecem tais consistências

e avaliam se seus resultados podem ser extrapolados para a população em geral ou a um paciente em particular. As revisões sistemáticas e as metanálises se tornaram a melhor fonte de evidência na elaboração de estratégias de saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica individual. As revisões narrativas (tradicionais) são úteis para responder a questões sobre a história de um evento e para comparar ou integrar diferentes áreas de pesquisa. No entanto, não fornecem respostas quantitativas para questões de tratamento e prevenção. Em resumo, é possível dizer que uma revisão sistemática de qualidade faz parte do elo que une a evidência científica de qualidade e a boa prática clínica (RIERA et al., 2006).

Ao viabilizarem, de forma clara e explícita, um resumo de todos os estudos sobre determinada intervenção, as revisões sistemáticas nos permitem incorporar um espectro maior de resultados relevantes, ao invés de limitar as nossas conclusões à leitura de somente alguns artigos. Outras vantagens incluem a possibilidade de avaliação da consistência e generalização dos resultados entre populações ou grupos clínicos, bem como especificidades e variações de protocolos de tratamento. É importante destacar que esse é um tipo de estudo retrospectivo e secundário, isto é, a revisão é usualmente desenhada e conduzida após a publicação de muitos estudos experimentais sobre um tema. Dessa forma, uma revisão sistemática depende da qualidade da fonte primária. A posição ocupada pela revisão sistemática na hierarquia da evidência ilustra a sua importância para a clínica e a pesquisa. Nessa hierarquia, quando procuramos por evidências sobre a eficácia de intervenção ou tratamento, estudos de revisão sistemática com metanálise ou sem ela, que incluem ensaios clínicos aleatórios (ECA) e estudos experimentais, tendem geralmente a disponibilizar evidência mais forte, ou seja, são estudos mais adequados para responder a perguntas sobre a eficácia de uma intervenção. Essa hierarquia norteia os critérios de classificação de níveis de evidência para diferentes tipos de estudo (prognóstico, diagnóstico, terapêutico, estudos de prevalência e de análise econômica) (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

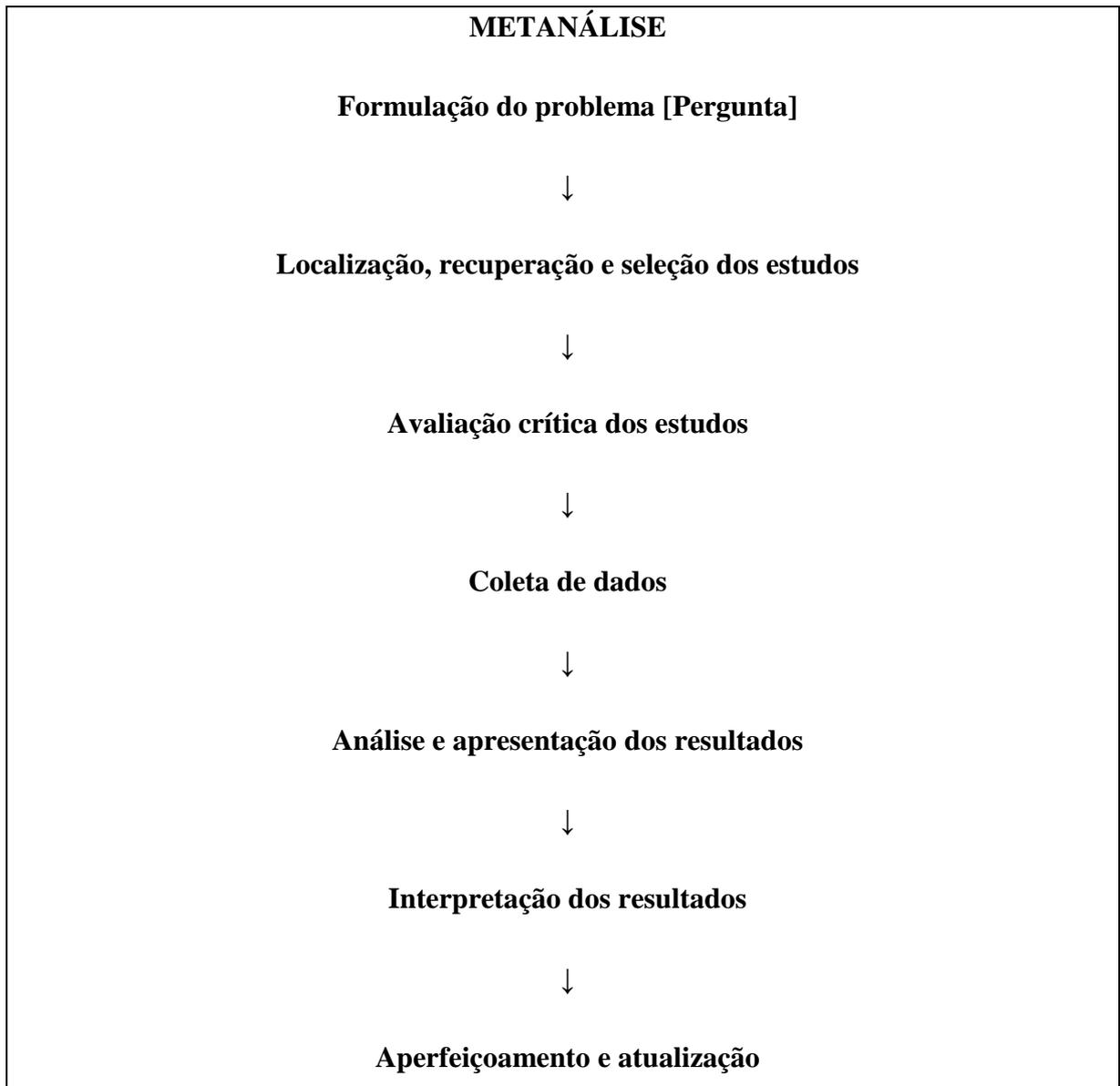


Figura 6 - Esquema representativo do desenvolvimento da revisão sistemática com metanálise

Fonte: Colaboração Cochrane do Brasil (2006)

4 HIPÓTESE

O conhecimento da distribuição de um evento é a fase inicial do processo da explicação do perfil das doenças, bem como da identificação da necessidade de ações e tomadas de decisão. Considerando-se a necessidade de agregar evidências sobre o efeito protetor dos grãos integrais na prevenção do CCR, uma revisão sistemática com metanálise tornou-se pertinente.

A hipótese a ser avaliada no presente trabalho consiste em verificar a efetividade do consumo de grãos integrais na prevenção do câncer colorretal (CCR) em humanos, em estudos epidemiológicos de coorte, avaliando a relação entre dieta e câncer, e utilizando como ferramenta de pesquisa a revisão sistemática com metanálise. Este estudo também pode ser útil no desenvolvimento de novas pesquisas no Brasil, visando à avaliação do perfil dietético dos pacientes que desenvolveram CCR.

Existe consenso entre o meio científico de que uma dieta rica em alimentos integrais pode reduzir o risco de doenças cardíacas, diabetes e alguns tipos de câncer. A doença escolhida para o desenvolvimento da pesquisa foi o câncer colorretal. A justificativa dessa escolha se dá em virtude da incidência desse tipo de câncer no mundo, no Brasil e na região Sul do Brasil, o qual ocupa a quarta colocação como causa de morte por câncer.

4.1 Considerações metodológicas para a revisão sistemática com metanálise

4.1.1 Base de dados

Diz respeito ao conjunto organizado de informações ou de documento que permitem a transmissão do pensamento especializado, ou seja, do conhecimento (TARGINO; GARCIA, 2000). Há duas categorias principais de base de dados disponíveis na internet: as bases de domínio público (acesso gratuito) e as bases proprietárias (acesso mediante pagamento), que, por sua vez, podem ter bases do tipo bibliográficas, cadastrais, textuais, numéricas e gráficas (BRANQUINHO; COLODETE, 2002). Várias estratégias de busca podem ser adotadas em uma base de dados; dependendo da base, pode ser usada uma

linguagem natural ou controlada. A linguagem natural abrange uma busca no título e no *abstract*, enquanto a linguagem controlada permite a busca no campo dos descritores, termos de indexação e identificadores. Evidências indicam que o uso das duas linguagens simultaneamente é vantajoso, pois teriam maiores abrangências. O planejamento, a formulação e o refinamento da questão a ser respondida em uma revisão literária são essenciais, pois a qualidade e a quantidade dos artigos encontrados dependem dela (LOPES, 2002).

As bases de dados pesquisadas para o presente trabalho (Apêndice A) estão disponíveis no Portal CAPES e na Universidade de São Paulo (USP). Quanto à obtenção dos artigos, foi possível adquiri-los diretamente dos portais, outros via Comut, e ainda alguns artigos foram enviados pelos próprios autores após prévio contato. A Figura 7 representa a recuperação de artigos para o desenvolvimento da revisão sistemática segundo a Colaboração Cochrane do Brasil.

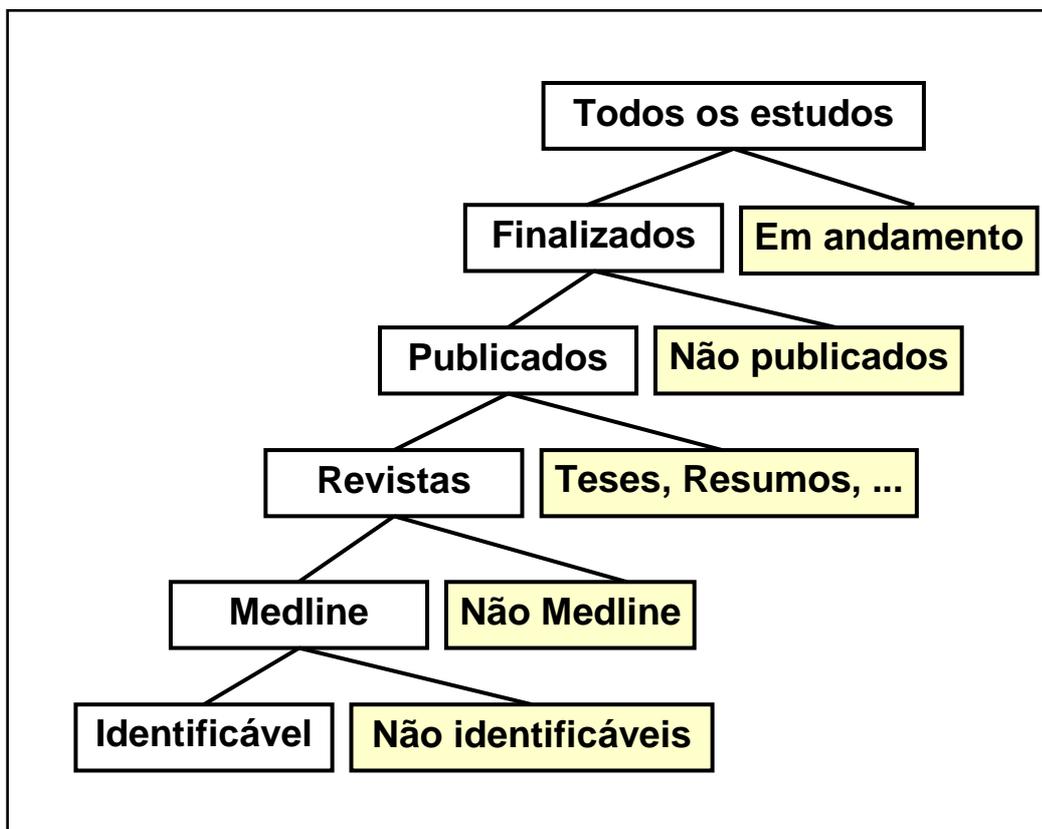


Figura 7 - Esquema da recuperação de estudos (artigos) da revisão sistemática com metanálise

Fonte: Colaboração Cochrane do Brasil (2006)

4.1.2 Descritores

Descritores ou unitermos ou palavras-chave são termos (palavras) usados para padronizar e facilitar o acesso às informações contidas em uma base de dados, ou seja, é um meio usado para facilitar o levantamento bibliográfico no universo científico literário. Em 1986, a Bireme traduziu e adaptou os *Medical Subject Headings (MeSH)*, publicados na Biblioteca Nacional de Medicina Norte-Americana (*U.S. National Library of Medicine*) desde 1963, criando os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), que se referem a um vocabulário trilingüe (português, espanhol e inglês) (SILVA; RUMLER, 2005).

4.1.3 Critérios de inclusão

4.1.3.1 Estudos epidemiológicos de coorte

No estudo epidemiológico de coorte (Figura 8), os desfechos de pessoas em subgrupos dessa coorte são comparados para examinar, por exemplo, pessoas que foram expostas ou não (ou expostas em diferentes níveis) a uma intervenção em particular ou outro fator de interesse. Uma coorte pode ser formada no presente e acompanhada em direção ao futuro (este seria um estudo prospectivo ou uma coorte concomitante), ou a coorte poderia ser identificada a partir de registros passados e acompanhada desde esses registros até o presente (este seria um estudo retrospectivo ou uma coorte histórica). Devido ao fato de não usar alocação randomizada na fase de análise estatística, é necessário usar pareamento ou ajustes para minimizar a influência de fatores outros que não a intervenção ou fator de interesse.

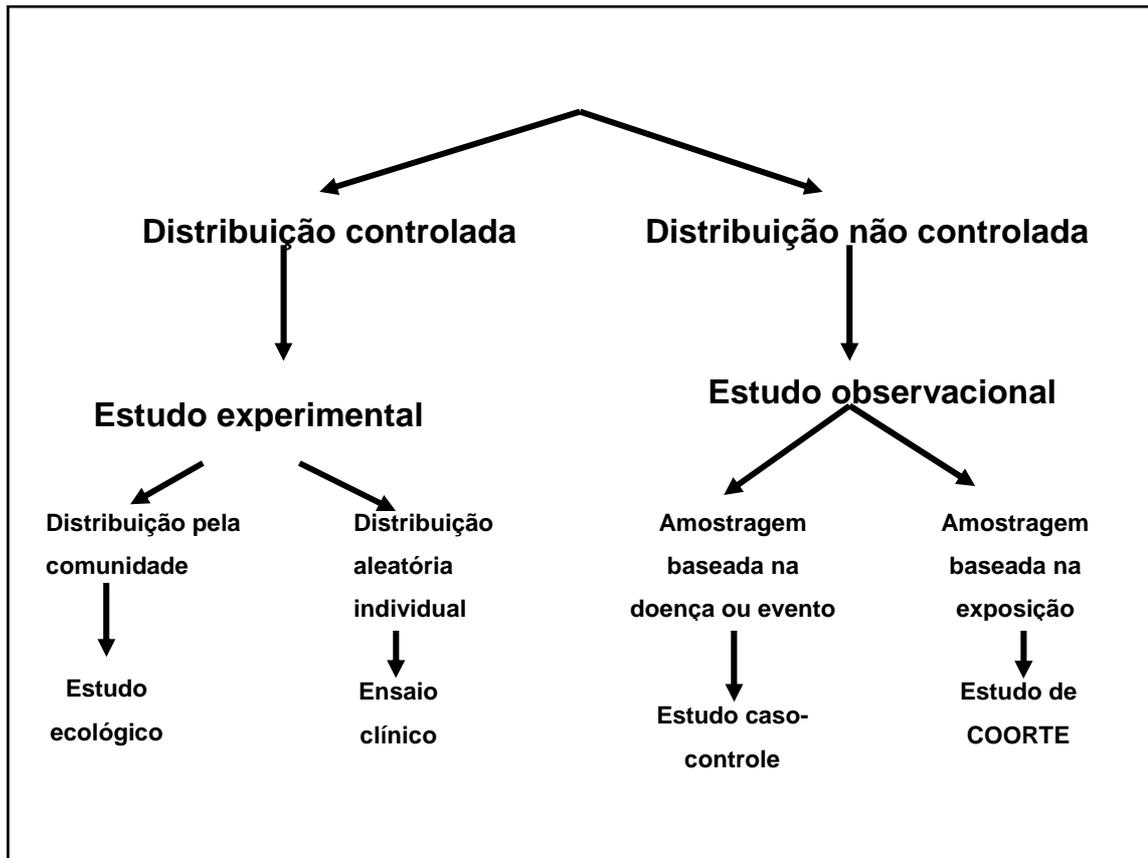


Figura 8 - Esquema dos tipos de estudos epidemiológicos

Fonte: Toledo (2005)

4.1.3.2 Modelo de riscos proporcionais de Cox

As técnicas estatísticas conhecidas como análise de sobrevivência são utilizadas quando se pretende analisar um fenômeno em relação a um período, isto é, ao tempo transcorrido entre um evento inicial, no qual um sujeito ou um objeto entra em um estado particular e um evento final, que modifica esse estado. Assim, descrevem não só, como sugerido por seu nome, se os pacientes vivem ou morrem, mas também outros desfechos dicotômicos. A análise de regressão múltipla também pode ser feita na análise de sobrevivência, quando se deseja avaliar o efeito conjunto de algumas variáveis independentes, sejam as observações incompletas ou não. É permitido um tipo de análise estratificada no controle de variáveis de confundimento e facilitam o ajuste por períodos nos quais um indivíduo não está em risco de um evento, acomodando mensurações diretas e contínuas de tempos de eventos. Cox desenvolveu um modelo de regressão semiparamétrico, conhecido como modelo de riscos

proporcionais de Cox (regressão de Cox). O modelo semiparamétrico de Cox não é tão restritivo, não é capaz de testar hipóteses sobre a forma da função de risco. Modelos de regressão de Cox, não demandam a escolha de alguma distribuição específica de probabilidade para representar os tempos de sobrevivência, ou seja, é semiparamétrico e, assim, mais robusto. Uma maneira de obter alguma flexibilidade neste modelo, sem perder a capacidade de testar hipóteses, é empregar o modelo exponencial por partes (*piecewise exponential*). Essa técnica é indicada quando se deseja estudar sobrevivência sob o prisma de causalidade ou da predição, pois fornece as estimativas das razões de risco dos fatores estudados, podendo-se avaliar o impacto que alguns fatores de risco ou fatores prognósticos têm no tempo até a ocorrência do evento de interesse. A diferença entre os métodos é o tipo de variável dependente usado, ou seja, na análise de sobrevivência é a duração até o evento e na regressão linear é uma variável contínua; e na logística é uma variável dicotômica e relativamente simples do tempo. Se a taxa de riscos para um grupo exposto no tempo t é maior do que para o grupo não exposto, a probabilidade de sobrevivência correspondente é menor. A função de riscos (*hazard function* – $h(t)$), no modelo de Cox, é considerada como variável dependente, e os riscos de morte por determinada causa são o produto de uma função não especificada de tempo (que é comum a todos os indivíduos) e uma função conhecida (que é a combinação linear das co-variáveis X_i , sendo $i = 1, 2, \dots, k$) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al., 2002). Nele, a função de riscos $h(t)$ é escrita em termos das co-variáveis:

$$h(t/ X_1, X_2, \dots, X_k) = h_0(t). \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)$$

Onde:

- $h_0(t)$ é a parte não paramétrica do modelo e, em estudos em que o objetivo é estimar fatores prognósticos, não há interesse em defini-la (pois é comum a todos os indivíduos); e
- os coeficientes de regressão (β_i) são estimados pelo método da máxima verossimilhança parcial.

Na Figura 9, é possível visualizar o desfecho clínico da visão sistemática com metanálise. Neste trabalho o intervalo de confiança (IC) foi calculado com nível de significância de 95%, por meio dos modelos de efeitos fixos (MEF). O cálculo da heterogeneidade estatística foi realizado mediante o teste do χ^2 , sendo $p > 0,1$ o nível de significância utilizado para considerar homogêneos os resultados.

4.1.3.3 Escala de qualidade de Jadad

Consiste na resposta a cinco questões: o estudo foi descrito como randomizado? O método de randomização é adequado? O estudo foi descrito como duplo-cego? O método de mascaramento foi usado adequadamente? Foram descritas as perdas e desistências? Cada resposta positiva gera 1 ponto na escala, que resulta na variação de 0 a 5 pontos. Os artigos são considerados de pouca qualidade quando a pontuação é inferior a 3. Qualidade metodológica é na medida em que o desenho e a condução de um estudo podem ter contribuído para prevenir erros sistemáticos (vieses). Variações na qualidade podem explicar variações nos resultados de estudos incluídos em uma revisão sistemática. Ensaio mais rigorosamente planejados, com melhor qualidade, tendem a fornecer resultados que são mais próximos da verdade (Apêndice B) (COCHRANE REVIEWERS, 2001; JADAD et al., 1996; SILVA-FILHO et al., 2005).

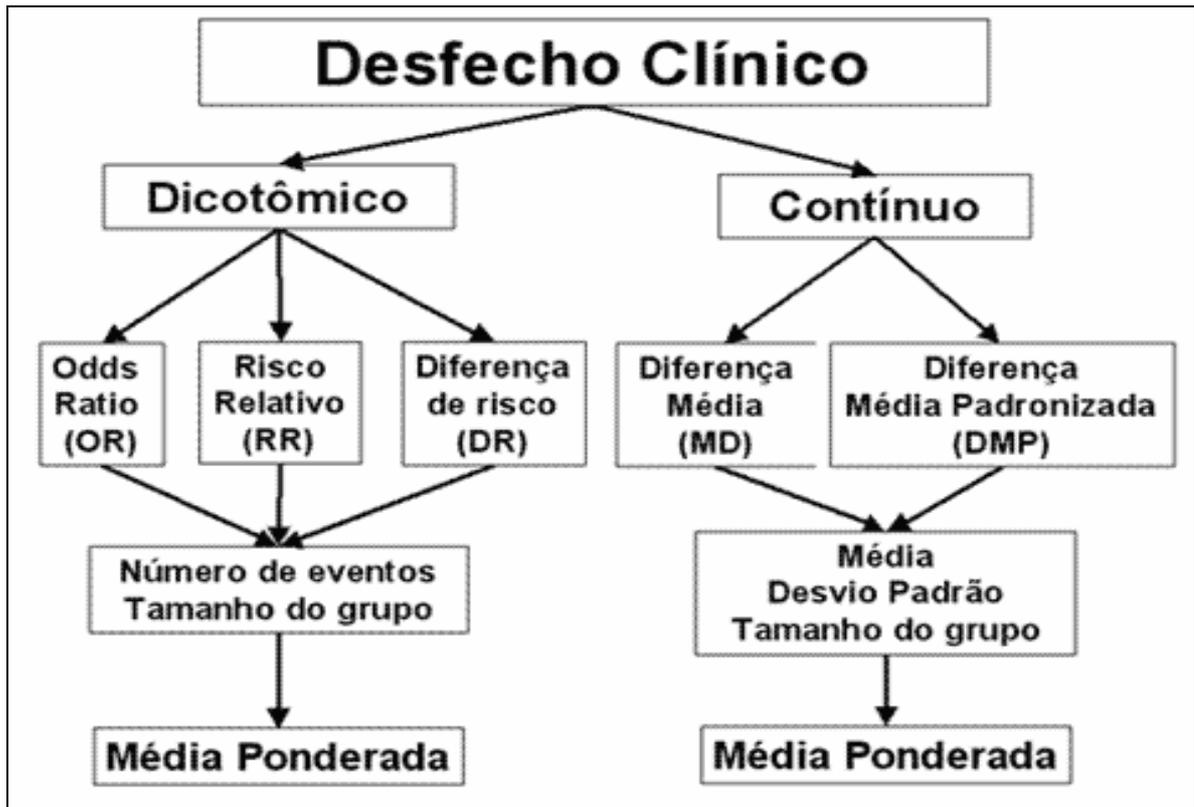


Figura 9 - Esquema do desfecho clínico para a revisão sistemática com metanálise

Fonte: Colaboração Cochrane do Brasil (2006)

4.1.3.4 Coeficiente *Kappa*

O coeficiente *Kappa* (COHEN, 1960) tem sido, ao longo dos anos, a medida preferida pelos epidemiologistas na quantificação do grau de concordância em estudos de variabilidade observacional. Ele determina a concordância esperada *a posteriori*, ou seja, a concordância esperada somente poderá ser determinada após a construção da matriz de erros, e esta, por sua vez, é obtida após a verificação dos resultados obtidos na classificação digital (Tabela 1). *Kappa* é interpretado como a proporção de concordância entre duas ou mais medidas de n observações, após a exclusão das concordâncias ao acaso. *Kappa* é também considerado como um teste adequado para medir concordâncias, corrigidas pelas concordâncias ao acaso, pois não aumenta o percentual de discordância nos casos de populações homogêneas.

O coeficiente de *Kappa* pode ser obtido por meio da seguinte fórmula:

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Onde:

Po = proporção de concordância observada; e

Pe = proporção de concordância esperada.

O teste *Kappa* parte dos seguintes pressupostos:

- a) os casos a serem analisados são independentes;
- b) os entrevistadores atuam de forma independente uns dos outros; e
- c) as categorias analisadas são mutuamente exclusivas e exaustivas.

Tabela 1 - Interpretação das categorias do coeficiente *Kappa*

K	Grau de concordância
0,00	Pobre
0,00 – 0,20	Fraco
0,21 – 0,40	Razoável
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1,00	Quase perfeito (excelente)

Fonte: Everitt (1992)

4.1.4 Programa estatístico

O programa estatístico computadorizado utilizado, o *RevMan* Version 4.2.8, apresenta características próprias e foi desenvolvido pela Colaboração Cochrane para auxiliar revisores no preparo de Revisões Cochrane. Os revisores entram com seus

protocolos e revisões diretamente no programa. Nesse aplicativo é possível estimar o efeito do tratamento e a estimativa global do tratamento com intervalos de confiança. No formulário eletrônico do *RevMan*, há um roteiro ao qual foram acrescentados subitens de padronização e sistematização das informações necessárias (*Review Manager*, 2003).

Esse programa foi escolhido para o desenvolvimento desse trabalho devido ao seu fácil acesso, pela aplicabilidade na pesquisa proposta, além da disponibilidade gratuita de obtenção, e também por ser um programa confiável e utilizado mundialmente por boa parte da comunidade científica. O domínio para a utilização do programa foi um dos fatores decisivos, já que existe um suporte técnico para os pesquisadores.

5 METODOLOGIA

5.1.1 Identificação dos estudos

A identificação dos estudos foi realizada por dois revisores. O nível de concordância entre ambos foi avaliado mediante o coeficiente *Kappa*. Eventuais discordâncias foram resolvidas mediante reunião de consenso.

5.1.2 Estudos incluídos

Foram incluídos neste trabalho estudos epidemiológicos de coorte, os quais são estudos observacionais que avaliaram a efetividade dos grãos integrais na prevenção do CCR, tendo o período de inclusão dos artigos compreendido a disponibilidade inicial de cada base até 31 de dezembro de 2006. Foram incluídos estudos que reportavam a ingestão por humanos de grãos integrais, fibras de grãos integrais ou cereais integrais especificamente.

5.1.3 Estudos excluídos

Foram descartados todos os outros tipos de estudos epidemiológicos que não coorte e pesquisas com animais e *in vitro*. Estudos de coorte em que a pesquisa não relatava o alimento (tipo de grão integral ingerido, cereal integral ou fibra de grão integral) também foram descartados.

5.1.4 Participantes

Os participantes foram indivíduos acompanhados nos estudos de coorte que desenvolveram CCR ou não, quando faziam ingestão de grãos integrais, fibras de grãos

integrais ou cereais integrais, independentemente do local onde ocorreu a pesquisa, etnia, faixa etária e gênero.

5.1.5 Exposição

A exposição é a ingestão diária (em gramas ou porção), ou porções semanais de grãos integrais, fibras de grãos integrais ou cereais integrais, por determinado período relatado em cada artigo.

5.1.6 Extração de dados

5.1.6.1 Descritores

- **Exposição:** whole grain OR cereal OR fiber*;
- **Condição Clínica:** colorectal neoplasm OR colorectal cancer* OR colorectal carcinoma* OR colorectal tumor* OR colon cancer;
- **Tipo de Estudo:** cohort study* OR concurrent study* OR incidence study* OR cohort analys.

5.1.6.2 Fontes de buscas

Foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed (1950 a dezembro de 2006), Web Science (1966 a dezembro de 2006), LILACS (1982 a dezembro de 2006), Cochrane Library (1999 a dezembro de 2006), Trialscentral (dezembro de 2006), National Research Register (NRR) (1998 a dezembro de 2006), EMBASE (1974 a dezembro de 2006), Guide to Selected Registers (1994 a dezembro de 2006), Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT) (1992 a dezembro de 2006), Trip database (1997 a dezembro de 2006), National Coordinating Centre For Health Technology Assessment (2001 a dezembro de 2006), Lock's Guide to The Evidence (1996 a dezembro de 2006), SIGN Guidelines (1993 a dezembro de 2006), AGRIS/CARIS (1974 a dezembro de 2006), The European Library (2004 a dezembro de 2006), Scopus (1960 a dezembro de

2006), SciELO (1997 a dezembro de 2006), Wiley Interscience (1997 a dezembro de 2006), além da comunicação pessoal com os autores (por meio de buscas manuais, eletrônicas e e-mail) (Apêndice A).

5.1.7 Análise e apresentação de dados

Para as análises estatísticas, foi utilizado o programa *RevMan* 4.2.8. Foram calculados os efeitos estimados gerados automaticamente pelo próprio programa.

A Metanálise (análise estatística dos dados) consistiu em cálculo pelo programa computacional das estimativas sumárias de *hazard ratios* de Cox (HR_{COX}) para cada grupo de estudos selecionados com seus respectivos intervalos de confiança em nível de 95%. O modelo dos efeitos fixos foi utilizado para estes cálculos.

Estas estimativas eram calculadas a partir dos HR_{COX} encontrados pelos autores dos estudos selecionados ao utilizarem o modelo de Cox como técnica de análise de sobrevivência em seus trabalhos, bem como de seus desvios padrões, após sua digitação no programa computacional. Também eram digitados no programa o número total de participantes do estudo de Coorte (N) e número de participantes que apresentaram o CCR durante o tempo de Estudo (N).

Os *hazard ratios* de Cox (HR_{COX}) utilizados foram aqueles descritos pelos autores em cada estudo para o menor *quartil* ou *quintil* da população estudada (número total de participantes do estudo de coorte), bem como para o maior *quartil* ou *quintil*. As divisões em *quartiles* ou *quintiles*, foram determinadas pelos autores dos estudos, isto é, dependendo do estudo os participantes eram divididos em quatro ou cinco grupos de acordo com o consumo de grãos integrais na dieta, sendo em ordem crescente de ingestão quantitativa destes grãos. Estes grupos eram definidos pelos autores dos estudos de acordo com características demográficas dos participantes em conformidade com critérios por eles estabelecidos. A escolha dos valores de *hazards ratios* do menor e maior quartil/quintil para cálculo de estimativa sumária foi baseada na preocupação de comparar adequadamente a menor e maior ingestão de grãos como fontes protetoras para o não desenvolvimento de CCR.

Como não eram fornecidos nos trabalhos, os desvios padrões (DP) para os HR_{COX} foram calculados a partir dos intervalos de confiança descritos pelos autores utilizando-se as fórmulas do Modelo de Cox. Como o Modelo da Regressão de COX diz que o risco para o

indivíduo i no tempo t é o produto da função de risco de base $[\lambda_0(t)]$ e a função linear de um conjunto de variáveis X_i fixas e exponenciadas (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al., 20002):

$$\lambda(t/X_i, \dots, X_k) = \lambda_0(t)^{\beta_i X_i + \dots + \beta_k X_k} \quad (\text{função de riscos para as covariáveis})$$

E como $\lambda_0(t)$ é comum a todos os indivíduos e tem valor zero (0) pois prevalece caso as variáveis X não existissem:

$$\ln[\lambda(t/X) / \lambda_0(t)] = \beta_i X_i + \dots + \beta_k X_k$$

Onde :

$\lambda(t/X) / \lambda_0(t)$ é o HR_{COX} ; $\beta_i X_i$ é o produto do coeficiente de regressão (característico para a variável) e da variável independente em estudo (no caso consumo de grãos integrais);

$$HR_{COX} = e^\beta \text{ e intervalo de confiança (95\%) dado por } e^{(\beta - 1,96DP)} \text{ a } e^{(\beta + 1,96DP)}.$$

Onde:

e = número neperiano (2,7183) e β = coeficiente de regressão.

A estimativa sumária do HR_{COX} ($\Theta_{\text{sumário}}$) foi obtida pelo Método da Variância inversa para combinar estudos empregando:

$$w_i = 1/DP (\Theta_i)^2 \quad (\text{para o peso/ponderação de cada estudo } i)$$

$$\Theta_{\text{sumário}} = \sum w_i \Theta_i / \sum w_i \quad \text{e com } DP\{\Theta_{\text{sumário}}\} = 1/\sqrt{\sum w_i}$$

A Avaliação de heterogeneidade presente nos artigos e sua análise foi realizada empregando os testes χ^2 (Q de Cochran) e o de avaliação de inconsistência, o I^2 . Sob a hipótese do nulo (isto é que não há diferença entre as razões de riscos de Cox obtidos nos diferentes estudos utilizados na metanálise) segue uma distribuição qui-quadrada com $k-1$ graus de liberdade (NETO; PEREIRA, 2000).

A estatística Q para o teste do qui-quadrado (χ^2) é dada pela fórmula (ANTUNES et al., 2006):

$$Q = \sum w_i (\Theta_i - \Theta_{\text{sumária}})^2$$

Onde:

- Θ_i é HR_{COX} de cada estudo individual;
- $\Theta_{\text{sumária}}$ é HR_{COX} agrupado para todos os estudos;
- w_i é o peso (ponderação) de cada estudo, ou seja sua contribuição no tamanho do efeito agrupado encontrado (isto é no HR_{COX} agrupado).

A estatística I^2 para o teste de avaliação de inconsistência é dada pela fórmula:

$$I^2 = [Q - (k-1) / Q] \times 100\%$$

Onde:

- Q é a estatística qui-quadrado calculada;

k é o número de estudos utilizados na metanálise.

O teste estatístico para testar a significância da estimativa sumária empregado foi o teste z calculado por:

$$z = \Theta_{\text{sumária}} / DP(\Theta_{\text{sumária}})$$

Os resultados foram apresentados em Gráficos confeccionados pelo próprio programa. Gráficos do tipo floresta (do inglês, *Forests Plots*) são apresentados mostrando as principais estimativas (HR_{COX}) encontradas para os estudos individualizados e os seus intervalos de confiança na faixa de 95% (IC 95%) e também incluem uma estimativa agrupada (ou sumária) desta. Geralmente mostrada como um desenho em formato de diamante na parte inferior do gráfico. As estimativas dos estudos individuais são mostradas como quadrados e os IC 95% são apresentados como linhas horizontais cortando os símbolos destas estimativas.

As estimativas são agrupadas através de médias ponderadas. Geralmente a ponderação está associada ao tamanho da amostra do estudo individualizado. Os agrupamentos em metanálises são realizados através de um de dois modelos estatísticos: modelo dos efeitos fixos ou modelo dos efeitos aleatórios. O modelo dos efeitos fixos mais usado é o de Mantel-Haenszel e o dos efeitos aleatórios, o de DerSimonian-Laird (PENHA, 2002).

O primeiro modelo assume que os estudos incluídos na metanálise estimam um índice verdadeiro e fixo, sendo as diferenças presentes nos estudos individuais ao acaso. O

modelo dos efeitos aleatórios assume que os estudos da metanálise são amostras aleatórias de um universo teórico maior de todos os estudos sobre a questão pesquisada e que seus resultados são variações próximas a uma média de resultados totais. Este modelo incorpora duas possíveis fontes de variabilidades, os erros aleatórios intra-estudos e as possíveis variações entre estudos. Este é o modelo preferido no caso de estudos heterogêneos, pois considera as variações entre e intra-estudos e a estimativa agrupada gerada é mais conservativa apresentando um intervalo de confiança maior

A homogeneidade e/ou heterogeneidade dos estudos é determinante na utilização e validação das estimativas verificadas e deve ser pesquisada com métodos estatísticos adequados. Para a realização da Metanálise empregou-se os testes do Qui-quadrado (χ^2) e o de avaliação do índice de inconsistência (I^2). Estes testes eram processados automaticamente pelo programa computacional. O teste do χ^2 permite estimar se a variabilidade observada entre os estudos pode ser maior do que seria esperada caso fosse apenas produto do acaso. Um valor de P muito pequeno (menor do que 0,05) indica heterogeneidade entre os estudos em decorrência de suas próprias características metodológicas. A avaliação da inconsistência entre os estudos pelo índice I^2 tem sido recomendada como uma maneira de quantificar a própria heterogeneidade quando presente entre os estudos. Assim valores abaixo de 25%, entre 25 a 75% e acima de 75% expressariam, respectivamente, baixa, moderada e alta heterogeneidade. Uma outra maneira de verificar a heterogeneidade presente entre os estudos avaliados é através da inspeção visual dos gráficos, tipo floresta, para os vários índices. Se os estudos são homogêneos os índices calculados para cada estudo individual localizam-se junto das linhas correspondendo ao índice agrupado. Desvios substanciais destas linhas revelam possível heterogeneidade. Heterogeneidade entre os estudos pode ser relativamente comum. Ela geralmente está associada ao baixo rigor no planejamento metodológico dos estudos primários, e as diferenças verificadas podem ser resultantes tanto da baixa qualidade das informações reportadas quanto nas próprias características do estudo. A heterogeneidade assim deve ser explorada de forma a ser compreendida e explicada, e assim inferir precisamente qualquer conclusão sobre os índices de acurácia obtidos (RevMan, 2003).

Na presente metanálise utilizou-se como metodologia para agrupamento dos estudos e conseqüentes cálculos das estimativas o modelo dos efeitos fixos (Mantel-Haenszel). Considerando os resultados encontrados pelos testes do qui-quadrado e de inconsistência, os estudos apresentavam homogeneidade condizente com o uso deste modelo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Revisão sistemática

A revisão sistemática é uma técnica científica objetiva, eficiente e reproduzível, que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos. Também é uma técnica que aumenta a acurácia dos resultados, melhorando a precisão das estimativas de efeito de determinada intervenção clínica. As diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas consistem no elo entre as pesquisas e as práticas clínicas, sendo importantes na tomada de decisões em saúde (MULROW, 1994).

Em todas as bases de busca foram utilizados os mesmos descritores. Esses descritores são específicos para a pesquisa proposta. Quando colocados, refinam o critério de busca. A doença escolhida foi o câncer colorretal. Os estudos primários são estudos aleatórios, e os estudos secundários, a revisão sistemática com e sem metanálise. A revisão sistemática, segundo a Colaboração Cochrane, especifica fontes abrangentes; a estratégia de busca é baseada em critérios aplicados uniformemente, em que a avaliação é criteriosa e reproduzível; a síntese é quantitativa – o que inclui a metanálise – e frequentemente está baseada em resultados de pesquisa clínica. Naturalmente, a qualidade dos estudos individuais é relevante para a revisão sistemática e influencia a magnitude dos resultados. Se a qualidade do material primário não for adequada, isso pode falsear e tornar não verdadeiras as conclusões da revisão (SILVA-FILHO et al., 2006).

O período de pesquisa aplicado em todas as buscas foi definido conforme a disponibilidade de cada base de dados, visando, assim, diminuir o viés de perdas das buscas. Essa coleta de dados ocorreu até o dia 31 de dezembro de 2006. Optou-se também por buscas de artigos em todos os idiomas, considerando ser este é um critério pertinente, para que não se tenha nenhuma exclusão de artigos, o que evita uma importante fonte de erro (viés).

Foram selecionadas pesquisas com humanos (homens e mulheres), estudos epidemiológicos de coorte, descartando pesquisas *in vitro*, animais ou ainda outros tipos de

trabalhos epidemiológicos. Essa definição ocorreu em função do objetivo proposto para a presente pesquisa, que foi o de verificar a importância do consumo de grãos integrais na prevenção do câncer colorretal em humanos, visando à relação entre dieta e CCR, e utilizando como ferramenta de pesquisa a metanálise.

A necessidade de uma análise da qualidade dos estudos torna-se necessária, e diferenças no ordenamento por qualidade, resultantes do uso de diferentes listas de critérios, podem causar sérios problemas na condução de uma revisão sistemática. Portanto, as evidências empíricas são necessárias para estabelecer se os métodos de avaliação de qualidade são válidos e reproduzíveis (SILVA-FILHO et al., 2006).

Optou-se pela escala de Jadad como avaliação da qualidade no presente trabalho, já que é uma das avaliações amplamente utilizadas. Brouwers et al. (2005) tiveram como propósito, a avaliação de qualidade de estudos primários nas diretrizes de prática do câncer. A avaliação da qualidade de estudos em revisões sistemáticas é intensamente discutível no meio científico. Nesse trabalho, os autores observaram as ferramentas de avaliação da qualidade desenvolvidas em Jadad et al. (1996), Cho e Bero (1997) e Downs e Black (1998). Concluíram que todas essas ferramentas apresentaram a sensibilidade desejada para uma revisão sistemática.

Na Tabela 2, pode-se verificar a primeira fase da coleta de dados nas bases eletrônicas citadas. Foram localizados 578 artigos quando colocados os descritores específicos, sendo 86 destes selecionados com potencial de inclusão, pois poderiam responder à pergunta da pesquisa, e 492 foram descartados, pois não satisfaziam os requisitos para o desenvolvimento do trabalho proposto (Figura 10). Para selecionar esses artigos nesta fase do projeto, observaram-se os títulos dos trabalhos e/ou os resumos publicados e disponibilizados nas bases de buscas até 31 de dezembro de 2006.

Tabela 2 - Estudos identificados nas bases eletrônicas (primeira fase)

Base de dados	Títulos analisados	Selecionados com potencial inclusão	Descartados sem potencial de inclusão
AGRIS/CARIS	4	0	4
Cochrane Library	2	2	0
EMBASE	19	3	16
Guide To Selected Registers	200	2	198
Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT)	0	0	0
LILACS	6	2	4
Lock's Guide To The Evidence	0	0	0
National Coordinating Centre For Health Technology Assessment	21	0	21
National Research Register (NRR)	0	0	0
PubMed	64	35	29
SciELO	0	0	0
SCOPUS	55	6	49
Sign Guidelines	37	0	37
The European Library	3	0	3
Trialcentral	11	9	2
Trip Database	106	8	98
Web Science	25	3	22
Wiley Interscience	5	1	4
Artigos recuperados	20	15	5
TOTAL	578	86	492

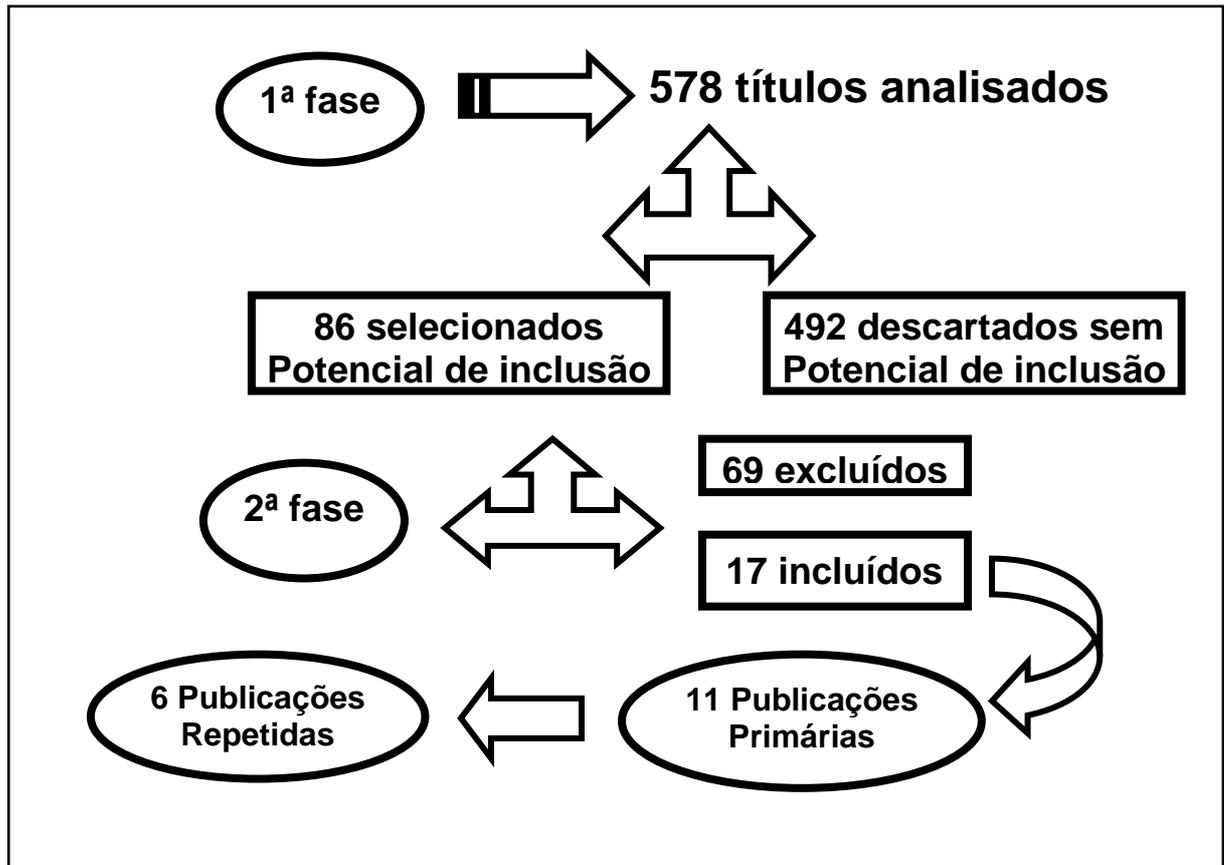


Figura 10 - Esquema da busca de artigos com potencial de inclusão, potencial de exclusão, artigos excluídos e incluídos, publicações primárias e repetidas

Na segunda fase (Tabela 3) foram analisados os trabalhos selecionados com potencial de inclusão (86 artigos) e destes foram excluídos ou incluídos os que satisfizeram a pergunta da pesquisa, que é: “Os grãos integrais são eficazes na prevenção do câncer colorretal?”. Nesse seguimento, foram avaliados os artigos completos, sendo 17 o número de artigos incluídos. A pesquisa “MAI, V. High fibre and the risk of colorectal cancer. NeLH Medicine in the News Project, 11 november 2005” encontrava-se em fase de condução no término da coleta de dados, por isso não está incluída nos resultados.

Tabela 3 - Estudos incluídos e excluídos (segunda fase)

Base de dados	Selecionados com Potencial inclusão	Incluídos	Excluídos
AGRIS/CARIS	0	0	0
Cochrane Library	2	0	2
EMBASE	3	2	1
Guide To Selected Registers	2	0	2
Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT)	0	0	0
LILACS	2	0	2
Lock's Guide To The Evidence	0	0	0
National Coordinating Centre For Health Technology Assessment	0	0	0
National Research Register (NRR)	0	0	0
PubMed	35	9	26
SciELO	0	0	0
SCOPUS	6	2	4
Sign Guidelines	0	0	0
The European Library	0	0	0
Trialcentral	9	1	8
Trip Database	8	1	7
Web Science	3	1	2
Wiley Interscience	1	0	1
Artigos recuperados	15	1	14
TOTAL	86	17	69

Foram utilizados formulários específicos (Apêndice C) em cada fase da pesquisa, para então ser feita a análise estatística. Antes da tabulação final dos dados, foi realizada a verificação dos formulários, a fim de se evitarem erros sistemáticos.

A Tabela 4 refere-se aos artigos que apareciam duplicados com as respectivas bases de buscas. Foi definido, então, separá-las como publicações primárias e publicações repetidas (as que já constavam em outra base). Dessa maneira, o número final de publicações a serem analisadas foi de 11 artigos.

Tabela 4 - Estudos incluídos, publicações primárias e repetidas

Base de dados	Estudos Incluídos	Publicações Primárias	Publicações Repetidas	Referências das Publicações Repetidas
PubMed	9	9	0	-
EMBASE	2	-	2	Mccullough et al. (2003); Larsson et al. (2005)
SCOPUS	2	2	1	Larsson et al. (2005)
Trialcentral	1	0	1	Mccullough et al. (2003)
Trip Database	1	-	1	Larsson et al. (2005)
Web Science	1	0	1	Larsson et al. (2005)
Artigos recuperados	1	0	0	-
TOTAL	17	11	6	

Na Tabela 5, estão descritos os artigos incluídos, em que os dados foram tabulados (registrados) no programa *RevMan* 4.2.8. e, na seqüência, analisados. Esses artigos correspondem a um número final de 11 publicações, as quais atenderam a todos os requisitos necessários para a inclusão na proposta deste trabalho.

Tabela 5 - Lista de estudos incluídos (referência bibliográfica)

Título dos artigos	Autores	Fonte
Intake of Fat, Meat, and Fiber in Relation to Risk of Colon Cancer in Men.	GIOVANNUCCI, E.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.; Ascherio, A.; Willett, W.C.	Cancer Research, v.54, p. 2390-2397, May 1994.
Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women.	FUCHS, C.F.; Giovannucci, E.; Colditz, G.A.; Hunter, D.J.; Stampfer, M.J.; Rosner, B.; Speizer, F.E.; Willett, W.C.	The New England Journal of Medicine, v. 340, p. 169-176, 1999.
Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men.	PIETNEN, P.; Malila, N.; Virtanen, M.; Hartman, T.J.; Tangrea, J.A.; Albanes, D.; Virtamo, J.	Cancer Causes and Control, v.10, p. 387-396, 1999.
Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer.	TERRY, P.; Giovannucci, E.; Michels, K.B.; Bergkvist, L.; Hansen, H.; Holmberg, L.; Wolk, A.	J. Natl. Cancer. Inst., v. 93, p. 525-533, 2001.
Prospective study of major dietary patterns and colorectal cancer risk in women.	TERRY, P.; Hu, F.B.; Hansen, H.; Wolk, A.	Am. J. Epidemiol., v. 154, p. 1143-1149, 2001.
Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study.	BINGHAM, S.A.; Day, N.E.; Luben, R. et al.	Lancet, v. 361, p. 1496-1501, 2003.
Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women.	FUNG, T.; Hu, F.B.; Fuchs, C.; Giovannucci, E.; Hunter, D.J.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Willett, W.C.	Arch. Intern. Med., v. 163, n. 3, p. 309-14, 2003.
Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort.	MAI, V.; Flood, A.; Peters, U.; Lacey JR, J.V.; Schairer, C.; Schatzkin, A.	International Journal of Epidemiology, v. 32, p. 234-239, 2003.
A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk.	MCCULLOUGH, M.L.; Robertson, A.S.; Chao, A.; Jacobs, E.J.; Stampfer, M.J.; Jacobs, D.R.; Diver, W.R.; Calle, E.E.; Thun, M.J.	Cancer Causes & Control, v. 14, n. 10, p. 959-970, 2003.
Is the Association with Fiber from Foods in Colorectal Cancer Confounded by Folate Intake?	BINGHAM, S.A.; Norat, T.; Moskal, A. et al.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., v. 14, n. 6, 2005.
Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60.000 women.	LARSSON, S.C; Giovannucci, E.; Bergkvist, L.; Wolk, A.	British Journal Of Cancer, v. 92, n. 9, p. 1803-1807, 2005.

Com os dados devidamente coletados e tabulados, foi possível dar início à próxima etapa, que é a análise propriamente dita. Essa análise se divide em duas partes: análise da qualidade dos estudos; e análise estatística. A principal justificativa para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos é a detecção de semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre eles. Os aspectos analisados envolvem método, participantes, intervenção e desfechos clínicos. Essa avaliação é fundamental para identificar os estudos que podem ser agrupados para a metanálise e é ela que vai determinar se os estudos incluídos possuem amostra, intervenção e desfechos clínicos homogêneos. A metanálise só é executada quando houver sentido clínico e metodológico na combinação dos estudos (análise qualitativa).

O nível de concordância entre os revisores foi avaliado mediante o coeficiente *Kappa*, que apresentou os seguintes resultados:

- a) concordância observada = 0,9922 (99,22% de concordância observada);
- b) concordância esperada = 0,7885 (78,85% de concordância esperada); e
- c) coeficiente *Kappa* = 0,9631 ou 96,31%, o que significa um índice excelente de concordância.

Esses resultados significam um grau de concordância excelente entre os avaliadores, ou seja, a quantificação do grau de concordância dos estudos de variabilidade observacional apresentou resultado eficiente e seguro para o prosseguimento da pesquisa.

Os autores dos artigos incluídos dividiram a população estudada em grupos (*quintile ou quartile*) informando a quantidade diária ou semanal ingerida de grãos integrais (ou quantidade de fibra desses grãos ou cereais), tendo a coleta de dados em todos os estudos incluídos ocorrido por meio de questionários de frequência alimentar (QFA) adaptados a cada estudo, variando apenas no número de itens avaliados.

Observando a Tabela 6, é possível visualizar as características dos estudos incluídos, em que estão inseridas informações gerais. Os métodos são muito semelhantes (homogêneos), pois se trata de estudo de coorte com questionário de frequência alimentar. Nos resultados apresentados, estão inseridos os números de novos casos (incidência) de CCR. Também foi aplicada a escala de qualidade de Jadad, que avalia cinco fatores que influenciam a validade interna de um estudo. Outro item citado é a alocação sigilosa. No caso desta pesquisa, em todos os estudos foi registrada a categoria A, que significa que o processo de sigilo de alocação foi adequadamente executado. A qualidade de uma revisão sistemática depende da validade dos estudos incluídos nela. A utilidade desses instrumentos é apenas a de avaliar alguns itens, não devendo servir para incluir ou excluir estudos da

revisão sistemática. No entanto, eles podem ser usados para agrupar estudos homogêneos para a metanálise dentro da análise de sensibilidade.

Quanto aos participantes, é possível observar que cada estudo apresenta um número variado da população: em dois artigos foram avaliados apenas homens; em seis artigos, apenas mulheres; e em três artigos, ambos os sexos.

A faixa etária variou de 25 anos a 76 anos. Todas as informações necessárias para realizar a revisão sistemática com metanálise estavam descritas nas publicações incluídas, sendo possível extrair os dados relevantes e aplicá-los no programa estatístico utilizado para análise final. Também é importante registrar que todos os autores responsáveis pelas publicações incluídas foram contactados.

O seguimento da quantidade da ingestão de grãos integrais, fibras de grãos integrais ou cereais integrais foi muito variável na comparação dos estudos, e o maior *quintile/quartile* refletia sempre a maior ingestão. Em alguns artigos, os resultados são expressos em porção/dia e, em outros, em gramas/dia, ou ainda porção/semanal e gramas/semanal. A transformação em mesma unidade ocorre de forma aproximada, mas não exata, pois depende do alimento integral consumido. Segundo os autores, que foram contactados para esclarecer essa dúvida, os questionários utilizados têm como referência o *Dietary Guidelines for Americans* (2005) e *Guidelines for use of the Nurses' Health Study / Harvard University* (2006), nos quais 1 porção de grãos integrais corresponde a 1 onça (oz), que corresponde a aproximadamente 28,35 g. No entanto, para obter o valor exato seria necessário saber qual alimento cada participante do estudo consumiu para poder converter na quantidade de grãos integrais ingerida diariamente, pois existem diferenças quanto aos alimentos; por exemplo, uma xícara de arroz integral corresponde a 5,29 oz, já uma fatia de pão integral corresponde a aproximadamente 1 oz.

Os grãos integrais são ricos em muitos componentes, incluindo fibra, nutrientes antioxidantes, minerais, vitamina, ligninas e compostos fenólicos, componentes esses amplamente estudados e mencionados na redução do risco de se desenvolver CCR. A maioria dos componentes protetores é encontrada no germe e no farelo, que são reduzidos quando o grão é refinado. Com base em estudos epidemiológicos, há evidência científica de que o consumo regular de alimentos de grãos integrais fornece benefícios à saúde. Muitas pesquisas estão em andamento tentando esclarecer o mecanismo de ação desses alimentos para tal proteção. São recomendadas ingestões de três porções diárias de grãos integrais, ou 30 g/diárias, segundo a comunidade científica e órgãos ligados à saúde (MARQUART et al., 2003; RICHARDSON, 2003; SLAVIN, 2004). Na maioria dos artigos incluídos neste

trabalho, a ingestão de grãos integrais foi inferior ao recomendado pelos órgãos competentes nessa questão. A exceção foi a pesquisa de Pietnen et al. (1999), segundo a qual a ingestão diária estaria adequada para os dois últimos *quartiles*. Essa variação de ingestão nos artigos poderia sugerir que o risco de desenvolver CCR poderia ser menor caso a quantidade consumida de grãos integrais fosse maior ou mais próxima do ideal na população estudada. Na pesquisa de Jacobs et al. (2002), como resultado de um estudo de intervenção onde os participantes receberam suplemento de cereal visando avaliar a diminuição do risco de adenoma colorretal, os autores observaram, nos participantes que consumiram uma média de 17,5 g/dia, um possível efeito protetor contra a recorrência de adenoma. Já no estudo de Jacobs et al. (1999), em que a média de ingestão de grãos integrais foi de 0,2 porção/dia a 3 porções/dia, foi observado que, quando consumidos grãos refinados, a possibilidade de mortalidade por doenças cardiovasculares e outras doenças associadas era de 20%, e quando consumidos grãos integrais, a mortalidade era de 1%, observando então que a substituição de grãos refinados por grãos integrais reduzia significativamente a mortalidade por essas doenças nesse estudo.

Ainda na Tabela 6, é possível visualizar o risco relativo (RR), tendência de *P* e o desvio padrão (DP) para cada artigo incluído. Esses valores referem-se ao maior *quintile/quartile* de cada estudo, considerando que a maior ingestão dos grãos integrais, fibras de grãos integrais ou cereais integrais ocorre nesse grupo (*quintile/quartile*) e é a mais próxima do ideal. Sendo, então, a maior ingestão dos grãos integrais, houve o interesse de verificar o efeito protetor na prevenção do CCR nesse grupo. Esse tipo de avaliação é muito utilizado pela comunidade científica, visando informar o risco de chances de não desenvolver a doença em estudo observando sempre uma ou mais variáveis associadas a esse risco. Por exemplo, Otani et al. (2006), que estudaram a associação entre a ingestão de fibras e o risco de desenvolver CCR na República do Japão, em um estudo prospectivo, não acharam uma associação estatisticamente significativa entre a ingestão de fibra e CCR nos 5 anos que compreendeu o estudo. No entanto, o risco de ter essa neoplasia registrada no menor *quintile* era alto – RR: 2,3 (IC 95%, 1,0-5,2) –, comparado com o maior *quintile*. Em outras palavras, os autores registram uma proteção maior quando ingerida maior quantidade do alimento integral.

No presente trabalho, o estudo que apresentou o maior RR foi o de Fung et al. (2003) para o padrão *western* (ocidental), com RR: 1,46 (IC 95%, 0,97- 2,19), *P* = 0,02. Nessa dieta estava incluída uma maior ingestão de carnes vermelhas e processadas, doces e sobremesas,

batatas fritas e grãos refinados. Os autores concluíram que uma dieta rica em carnes vermelhas e processadas, grãos refinados e outras características do padrão ocidental foi associada com um maior risco de câncer de cólon em mulheres. Por outro lado, uma dieta rica em grãos, frutas e vegetais, e outras características do padrão prudente pode ser inversamente associada com câncer de cólon. Esse estudo fornece mais uma informação: a mudança de uma dieta ocidental típica para uma dieta mais prudente pode reduzir o risco de câncer de cólon. Esse artigo também apresentou o menor RR registrado nos artigos incluídos, para a dieta chamada prudente, caracterizada pelo maior consumo de frutas e vegetais, baixa quantidade de gordura, grãos, cereais e ovos, com RR: 0,71 (IC 95%, 0,50-1,00), $P = 0,31$. O padrão ocidental consiste em uma dieta com em alto consumo de carne vermelha e processada, fast-food, grãos refinados, açúcar nos alimentos, baixo consumo de frutas e vegetais, correlação positiva com índices elevados de IMC, alta prevalência de tabagismo e maior consumo de calorias e colesterol. O padrão prudente diz respeito a uma dieta com um alto consumo de frutas, vegetais, peixes e frango, baixo consumo de carne vermelha e processada e de alimentos ricos em açúcar, o que se correlacionava positivamente com alto nível de atividade física e de consumo de fibras e folato e com baixos índices de IMC.

Jacobs et al. (1998), em estudo de caso-controle de câncer, avaliaram a ingestão de alimentos integrais e observaram um risco reduzido de várias neoplasias com a maior ingestão de grãos integrais, associação não observada quando consumidos grãos refinados, com RR: 0,66 (IC 95%, 0,60-0,72). Park et al. (2005) registraram um consumo de fibra de 9 a 20 g/dia para homens e de 8 a 17 g/dia para mulheres no menor *quintile*; e de 23 a 41 g/dia para homens e de 20 a 35 g/dia para mulheres no maior *quintile*. Esse trabalho apresentou resultados semelhantes à atual pesquisa em relação à chance de risco de não desenvolver CCR, que foi de 6% em ambos os estudos, considerando-se a regressão de Cox ajustada para todas as variáveis. No entanto nessa pesquisa os autores incluíram fibras provenientes de outros alimentos também.

Tabela 6 - Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática com metanálise**

Estudo (Referência)	Método	População/ faixa etária	Intervenções (ingestão média de grãos ou alimentos integrais)	Incidência de câncer colorretal (CCR)	# RR (IC 95%) / P / DP (grãos integrais ou alimentos integrais)	Qualidade estudo (Alocação sigilosa* / Jadad)
GIOVANNUCCI et al. (1994)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 131 itens, período do estudo de 6 anos (EUA)	47.949 homens (40 a 75 anos)	2,3 g/dia a 15,3 g/dia	Cólon: 205 casos	1,28 (0,78 a 2,09) / 1,42 / 0,253	A/4
FUCHS et al. (1999)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 61 itens, período do estudo de 16 anos (EUA)	88.757 mulheres (34 a 59 anos)	1,0 g/dia a 24,8 g/dia	787 casos CCR (536 de cólon, 143 de reto e 108 casos em ambos os lugares)	1,23 (0,73 a 2,08) / 0,41 / 0,268	A/4
PIETNEN et al. (1999)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 276 itens, período do estudo de 8 anos (FINLÂNDIA)	27.111 homens (50 a 69 anos)	96 g/semana a 374 g/semana cereais de grãos integrais	185 casos de câncer colorretal	1,00 (0,70 a 1,60) / 0,99 / 0,240	A/4
TERRY et al. (2001a)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 67 itens, período de estudo do 9,6 anos (SUÉCIA)	61.463 mulheres (40 a 74 anos)	5,7 g/dia (\pm 1,4) a 13,6 g/dia (\pm 2,7)	460 casos CCR (291 de cólon, 159 de reto e 10 casos em ambos os lugares)	0,91 (0,69 a 1,20) / 0,82 / 0,141	A/4

TERRY et al. (2001b)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 24 itens, período do estudo de 9,6 anos (SUÉCIA)	61.463 mulheres (40 a 74 anos)	5,7 g/dia (\pm 1,4) a 13,6 g/dia (\pm 2,7)	460 casos CCR (291 de cólon, 159 de reto e 10 casos em ambos os lugares)	Healthy dietary: 0,79 (0,56 a 1,10) / 0,18 / 0,184	A/4
BINGHAM et al. (2003)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar, período do estudo de 6 anos (Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Noruega, Espanha, Suécia, Reino Unido)	519.978 homens e mulheres (25 a 70 anos)	4,72 g/dia (\pm 2,28) a 12,05 g/dia (\pm 5,71)	1.035 casos CCR (706 de cólon e 359 de reto)	0,78 (0,62 a 0,98) / 0,06 / 0,117	A/4
FUNG et al. (2003)	Estudo de coorte baseado em questionário dietético com 116 itens, período do estudo de 12 anos (EUA)	76.402 mulheres (38 a 63 anos)	Padrão prudente: 0,4 a 1,6 porções diárias de grãos integrais Padrão <i>western</i> : 0,9 a 1,0 porção diária de grãos integrais	546 casos CCR (445 cólon e 101 reto)	Padrão prudente: 0,71 (0,50 a 1,00) / 0,31 / 0,182 Padrão <i>western</i> : 1,46 (0,97 a 2,19) / 0,02 / 0,208	A/4
MAI et al. (2003)	Estudo de coorte baseado em questionário dietético com 62 itens, período do estudo de 8,5 anos (EUA)	45.491 mulheres (média de 62 anos)	< 1,8 a > 4,75 g/dia /1.000 Kcal de fibra de grãos	487 casos CCR	1,02 (0,76 a 1,37) / - / 0,150	A/4
MCCULLOUGH et al. (2003)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 68 itens, período do estudo de 11 anos (EUA)	62.609 homens e 70.554 mulheres (50 a 74 anos)	Homens: 0,8 a 14,5 porções semanais Mulheres: 1,0 a 14,6 porções semanais	Homens: 298 CCR Mulheres: 210 CCR	1,17 (0,73 a 1,87) / 0,52 / 0,241	A/4

BINGHAM et al. (2005)	Estudo de coorte com questionário de frequência alimentar com 300 a 350 itens, período do estudo de 6,2 anos (Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Noruega, Espanha, Suécia, Reino Unido)	519.978 homens e mulheres (25 a 70 anos)	Homens: < 4,6 a > 13,5 g/dia Mulheres: < 3,9 a > 10,6 g/dia	Homens: 764 CCR Mulheres: 1062 CCR	0,93 (0,76 a 1,15) / 0,44 / 0,108	A/4
LARSSON et al. (2005)	Estudo coorte questionário dietético com 67 itens, período do estudo de 14,8 anos (Suécia)	61433 mulheres (40 a 76 anos)	< 1,5 a 4,5 porções diárias de grãos integrais	805 CCR (547 cólon, 252 retais, 6 não cólon e retal)	0,80 (0,60 a 1,06) / 0,16 / 0,147	A/4

** Informações referentes ao maior *quintile/quartile* dos artigos incluídos.

* Categoria A: Critério apropriadamente descrito ou aplicado.

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; P = significância estatística dos resultados observados; DP = desvio padrão.

6.2 Metanálise

As análises estatísticas seguintes referem-se à ingestão de grãos integrais ou cereais de grãos integrais ou fibras de cereais, registradas em cada estudo incluído no presente trabalho, proporcionando, assim, uma melhor visualização e comparação dos resultados obtidos. Esses resultados foram gerados automaticamente pelo programa utilizado. A metanálise consiste no método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos. Na análise estatística de heterogeneidade, foram utilizados o teste qui-quadrado (Chi^2), o índice de inconsistência (I^2) e o teste Z. O nível de significância para todos os testes foi de 5%.

Qualquer que seja o tipo de estudo epidemiológico, geralmente há uma variável de interesse, também chamada de variável dependente ou resposta. Essa variável pode ser o número de casos de determinada doença, ou a sua incidência, ou a sua probabilidade de ocorrência, ou outra medida que vise descrever a frequência com que a doença ocorra. Às vezes, a variável dependente de interesse é o tempo decorrido até o aparecimento de algum evento, e aí se incluem os estudos de análise de sobrevivência. Há, ainda, uma ou mais variáveis, denominadas independentes, preditoras ou co-variáveis, cujo relacionamento com a variável dependente é o objetivo do estudo epidemiológico. Nesse contexto, a análise quantitativa é imprescindível, pois os modelos estatísticos expressam a variável dependente como uma função matemática conhecida das variáveis independentes. Existe, então, o interesse em se verificar o efeito de fatores de risco ou de fatores prognósticos (sejam eles quantitativos ou qualitativos) no tempo de sobrevivência de um indivíduo ou de um grupo, bem como definir as probabilidades de sobrevivência em diversos momentos no seguimento do grupo (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al., 2002).

Assim como nos modelos de regressão, um objetivo da análise de sobrevivência é obter alguma medida do efeito que descreva a relação entre tratamento e resposta ajustada por variáveis relevantes exógenas, comparando a experiência de sobrevivência dos grupos. Na regressão linear, a medida do efeito é um coeficiente β , e, na logística, é uma *odds ratio* expressa em termos de uma exponencial de um ou mais coeficientes e e^{β} . Na análise de sobrevivência, a medida do efeito é a razão de risco (*hazard ratio*), que é expressa por uma exponencial do coeficiente da regressão, e e^{β} (OLIVEIRA, 2002).

O tempo de coorte dos estudos incluídos das populações acompanhadas compreendeu um período de 6 anos (menor tempo) a 16 anos (maior tempo). De um total de 1.719.590 pessoas avaliadas, 7.745 desenvolveram CCR em algum período da pesquisa, ou seja, 0,45% dessa população desenvolveu essa neoplasia. É importante considerar que, na maioria das vezes, a população estudada correspondia a pessoas com um maior esclarecimento sobre saúde, pois eram profissionais dessa área e, portanto, com uma tendência maior a hábitos mais saudáveis. No modelo de regressão de Cox ajustada para todas as variáveis no atual trabalho, o consumo de grãos integrais foi significativamente associado com um risco de chance de 6% de não desenvolver CCR quando comparado o maior *quintile* (maior ingestão) ao *quintile* menor, ou seja, RR: 0,94 (IC 95%, 0,85-1,03) (Figura 11). Não foi realizada uma associação com outras fontes de fibras, como vegetais e frutas, por exemplo. Para o menor *quintile* os valores obtidos foram RR: 0,96 (IC 95%, 0,88-1,04), ou seja, o risco de chance de não desenvolver o CCR cai para 4% (Figura 12).

Park et al. (2005), que avaliaram um *pool* de estudos de coorte na prevenção de CCR, em que incluíram a ingestão de cereais, grãos integrais, frutas e verduras, verificaram na análise multivariada uma razão de chance de não desenvolver CCR também de 6% quando analisado o maior *quintile*, ou seja, RR: 0,94 (IC 95%, 0,86-1,03). Esse artigo não foi utilizado no presente trabalho, pois alguns estudos do *pool* eram artigos já incluídos, então se estaria duplicando dados. No entanto, valores tão próximos encontrados reforçam a teoria de que esse efeito de proteção existe, e os valores para análise apenas de grãos integrais não apresentaram diferenças significativas quando comparados também com a inclusão da ingestão de vegetais e frutas, estimando resultados deste estudo especificamente.

Michels et al. (2005), em um estudo prospectivo, investigaram a possível associação de ingestão de fibras na prevenção de CCR por 16 anos em uma população de 76.947 pessoas, onde ocorreu uma incidência de 744 casos de CCR nesse mesmo período. Verificaram um risco de chance de não desenvolver CCR de 9%, com RR: 0,91 (IC 95%, 0,68-1,20). Já Aldoori et al. (1998) realizaram um estudo prospectivo para avaliar o efeito da fibra alimentar nas doenças diverticulares sintomáticas (pólipos no cólon ou reto, colites ulcerativas e câncer) em 43.881 homens nos EUA, na faixa etária de 40 a 75. A fibra insolúvel esteve inversamente associada com o risco de desenvolver doenças diverticulares, apresentando os seguintes valores: RR: 0,63 (IC 95%, 0,44–0,91), $P = 0,02$. Os resultados fornecem evidência para a hipótese de que uma dieta rica em fibra diminui o risco de doença diverticular, especialmente fibra insolúvel.

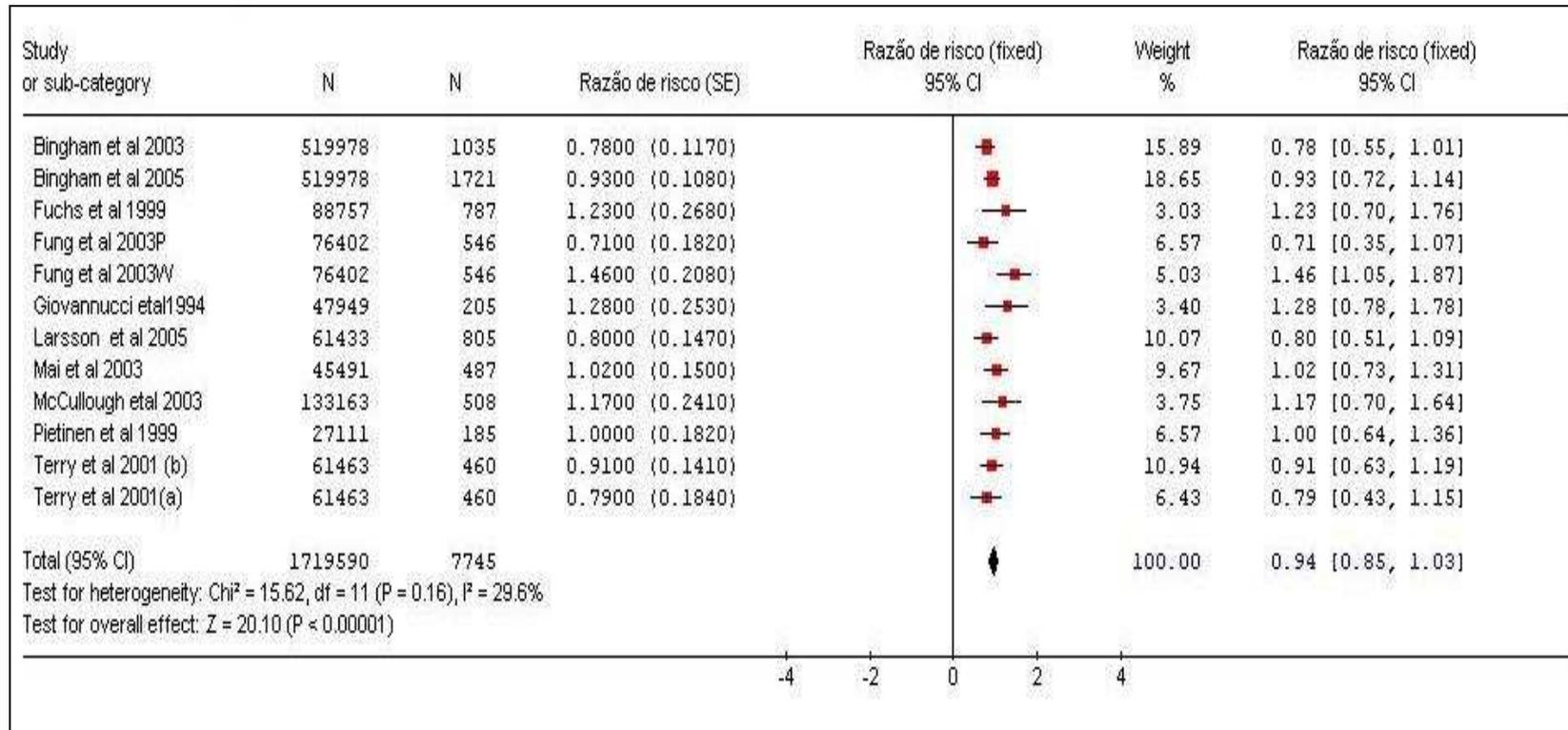


Figura 11 - Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada para todas as variáveis de ingestão de grãos integrais do maior *quintile/quartile*

* Study: estudo avaliado; primeiro N: total participantes por estudo; segundo N: total de CCR diagnosticado; RR: (= HR_{COX}); SE: desvio padrão; Fixed: modelo fixo utilizado; 95% CI= intervalo de confiança em nível 95%; Weight: peso de cada estudo para o cálculo de estimativa sumária RR; Chi^2 : valor estatístico qui quadrado; I^2 : valor estatístico do índice de inconsistência; Z: valor estatístico do teste Z; df: grau de liberdade.

Um aspecto relevante a ser considerado na análise crítica de estudos de intervenção é a relação entre a significância estatística e a significância clínica do resultado. Os valores de P só informam o quanto um teste estatístico foi ou não significativo quanto a aceitar ou rejeitar a Hipótese Nula (H_0), mas não dizem nada sobre o tamanho do efeito de uma intervenção, ou seja, da relevância clínica dela. Já o intervalo de confiança (95% IC) é uma medida estatística que permite informar sobre o tamanho de efeito: quanto mais estreito, mais certeza de que o resultado do teste é verdadeiro.

Nas Figuras 11 e 12, é possível ainda perceber os testes estatísticos para o maior e para o menor *quintile* de ingestão dos grãos integrais, ou fibras integrais, ou ainda cereais de grãos integrais. O resultado combinado dos estudos é nomeado de “Total”, porque o gráfico representa apenas um subgrupo do desfecho clínico. Esses testes são definidos e calculados pelo programa *RevMan* 4.2.8 automaticamente. Na parte de baixo do gráfico, o valor de Z é um teste estatístico da significância do efeito global, ou seja, uma medida matemática equivalente à localização e à largura do diamante preto no gráfico. Os resultados obtidos foram $Z = 20,10$ ($p < 0,00001$) e $Z = 23,98$ ($p < 0,00001$), respectivamente. O qui-quadrado é um teste estatístico de homogeneidade do tamanho do efeito entre os estudos, isto é, uma medida da consistência do resultado entre os estudos individuais, em que, no presente trabalho, foram constatados os valores de 15,62 e 9,14 para o maior e o menor *quintile/quartile* respectivamente. O índice de inconsistência (I^2) ou *Inconsistency (I-square)* foi de 29,6% e 0%, respectivamente, para o maior e o menor *quintile/quartile*. Este índice também é utilizado para quantificar a heterogeneidade dos estudos. Valores abaixo de 25% significam baixa heterogeneidade; valores entre 25% e 75%, moderada heterogeneidade; e acima de 75%, apresentam alta heterogeneidade (HIGGINS et al., 2003). O df é o valor dos graus de liberdade, que é o tamanho da amostra menos 1 ($n-1$).

Os testes utilizados revelam que os estudos incluídos foram homogêneos, ou seja, corresponderam a estudos em que a exposição ao CCR e as condições aplicadas a cada pesquisa foram semelhantes. A homogeneidade resulta do fato de a distribuição de probabilidade de exposição poder ser considerada semelhante para todos os membros dos grupos. Isso não implica concluir que todos eles necessitem sofrer idênticas exposições num mesmo dia.

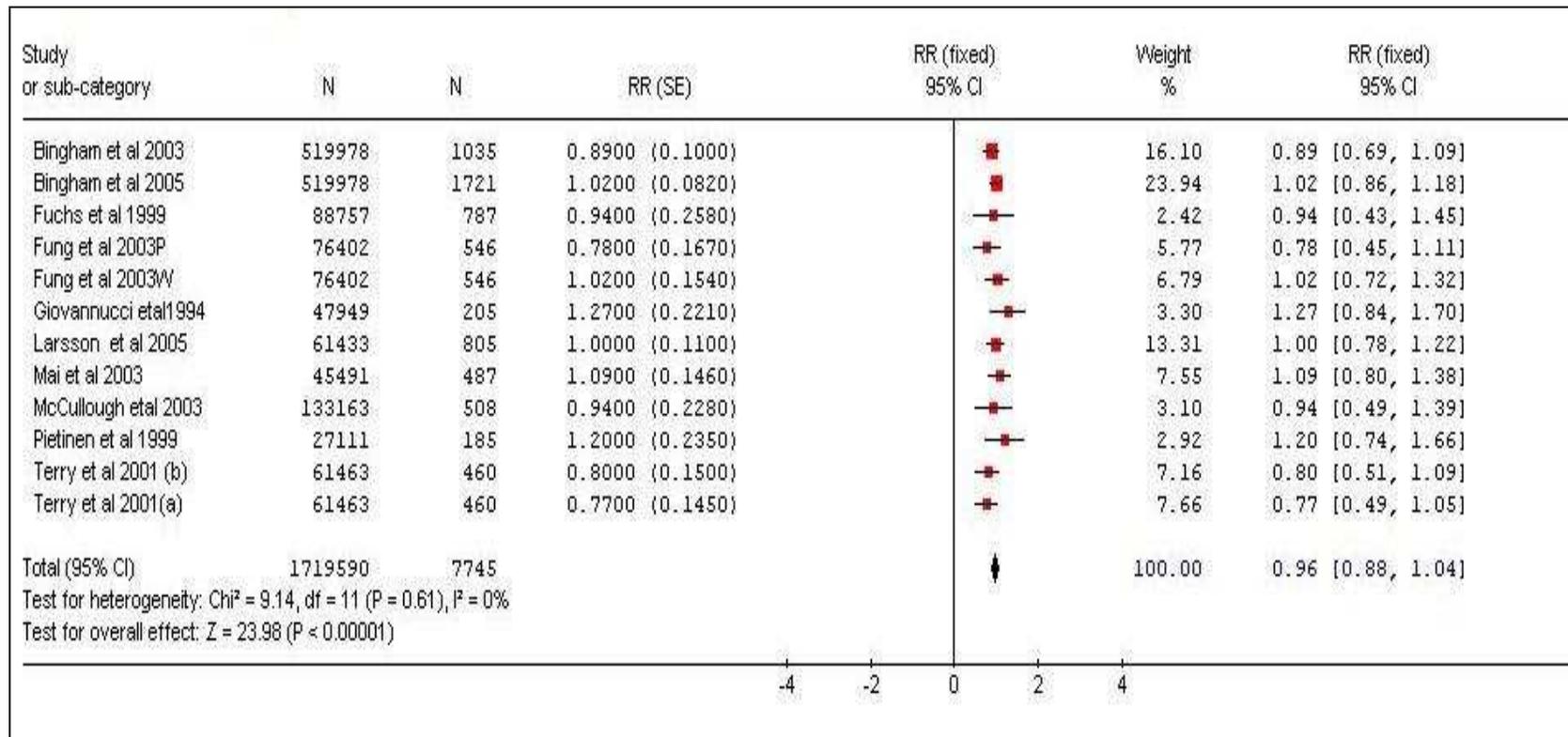


Figura 12 - Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada para todas as variáveis de ingestão de grãos integrais do menor *quintile/quartile*

* Idem Figura 11.

O percentual de CCR (0,45%) nos estudos incluídos foi baixo quando comparado com as tendências mundiais: em países ocidentalizados (América do Norte, América do Sul, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia), a incidência de CCR em homens é de 12,6% e em mulheres, de 14,1%; e em países em desenvolvimento, representa 7,7% e 7,9% de todos os casos em homens e mulheres respectivamente (AHMED, 2004; COTTERCHIO et al., 2005; GARCIA et al., 2003; MULHALL et al., 2005). As estimativas de incidência de câncer no Brasil para 2006, publicadas pelo INCA, apontam o CCR como o quinto tumor maligno mais freqüente entre os homens (com 11.390 casos novos) e o quarto entre as mulheres (13.970 casos novos). A maior incidência de casos ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos, mas as possibilidades de desenvolvimento já aumentam a partir dos 40 anos (INCA, 2005). Os estudos que apresentaram maior incidência de CCR foram Larsson et al. (2005) e Mai et al. (2003), com 1,31% e 1,07% respectivamente (Figura 13). O primeiro estudo foi conduzido na Suécia, e o segundo, nos EUA. Segundo Parkin et al. (2003), no período de 1993 a 1997, na Suécia, a incidência de CCR foi de 7,9% para câncer no cólon e de 5,1% para o câncer retal. Nos EUA, a estimativa para 2007 é de 153.760 novos casos de CCR, com aproximadamente 52.180 óbitos por essa neoplasia (WHO, 2007).

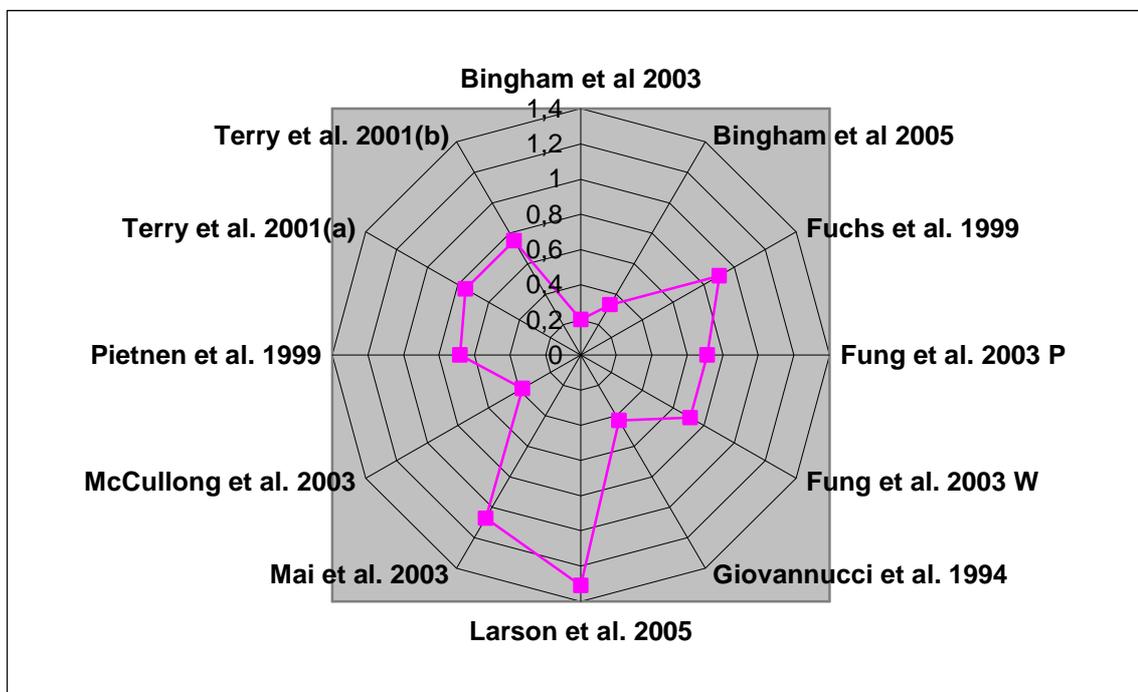


Figura 13 - Percentual de CCR diagnosticado nos estudos incluídos

Os resultados diferentes observados entre estudos recentes também podem ser explicados, em parte, pela seleção de co-variantes que foram incluídas nos modelos de risco para todas as variáveis. O grau de confundimento por outros fatores de risco de CCR pode variar dependendo das características de uma população em estudo. O estudo de coorte de Bingham et al. (2003), com dez países europeus, observou um risco de chance de não desenvolver CCR de 30% com RR: 0,70 (IC 95%, 0,58-0,85) no *quintile* com maior ingestão. Quando adicionado o consumo de folato, o resultado não modificou muito: RR: 0,68 (IC 95%, 0,55-0,84).

Na Figura 14 é possível observar que nos estudos incluídos houve maior diagnóstico de câncer de cólon quando comparado ao câncer retal. Esse resultado está em concordância com a literatura, a qual registra que três em cada quatro diagnósticos de CCR são localizados no cólon (COTTERCHIO et al., 2005; GARCIA et al., 2003; NEVES et al., 2005). O estudo de Mai et al. (2003) não separou os casos de CCR por localização, por isso não está mencionado nas Figuras 14 e 15.

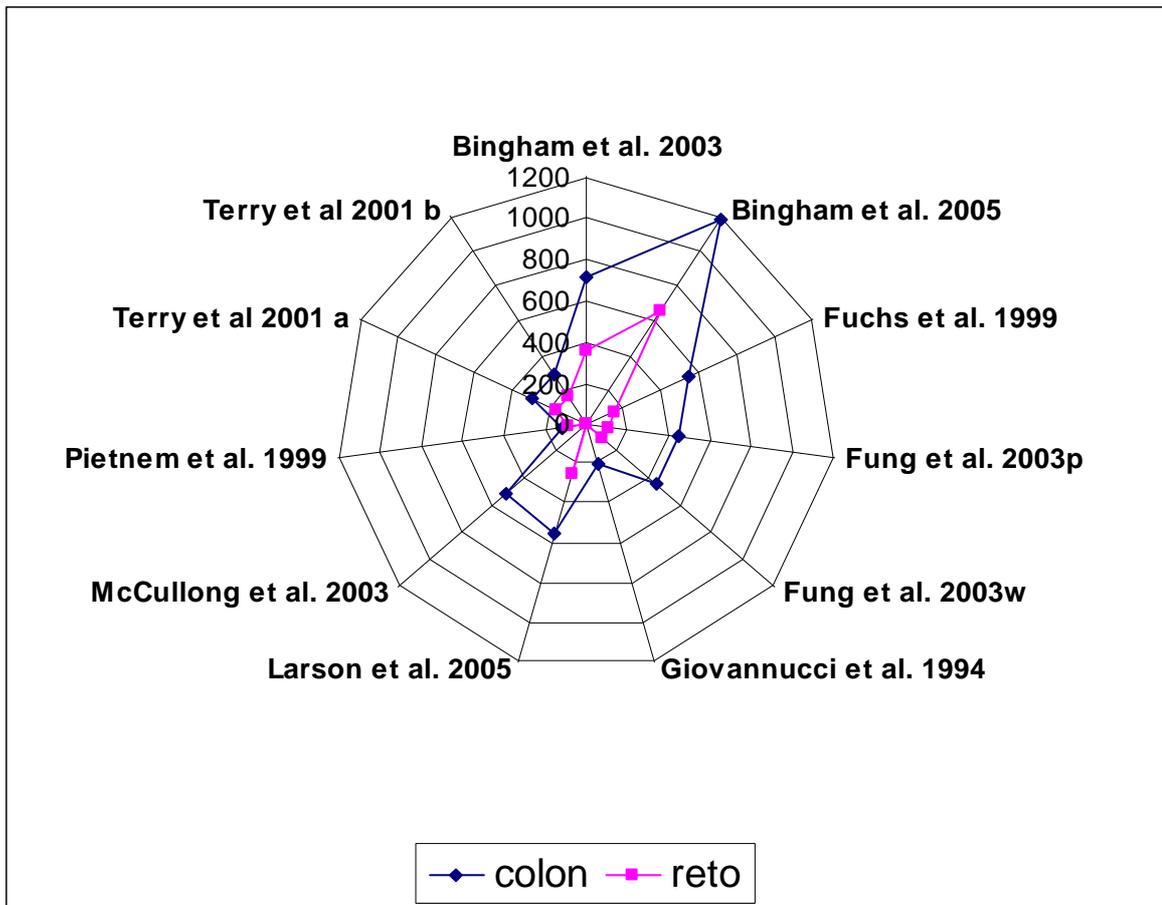


Figura 14 - Casos de CCR segundo localização (cólon ou reto) nos estudos incluídos

Avaliando ainda a localização do câncer na Figura 15, os artigos que se referem ao câncer de cólon foram dez; para o câncer de reto, oito artigos. Já a pesquisa de Mai et al. (2003) registra CCR sem especificar a localização. Os estudos foram mais homogêneos para o câncer retal, no entanto o câncer de cólon também apresentou boa homogeneidade. Pela razão de risco Cox, com intervalo de confiança de 95%, o câncer de cólon apresentou menor chance de risco de não desenvolver a neoplasia quando comparado ao câncer retal, com RR: 0,93 (IC 95%, 0,83 a 1,02) e RR: 0,89 (IC 95%, 0,79 a 1,00) respectivamente, ou seja, 7% e 11%. No entanto, é importante ressaltar que o número de casos de câncer de cólon foi superior ao de reto, com 5.266 diagnósticos e 2.008 diagnósticos respectivamente. Além disso, outro fator também poderia contribuir para esse resultado: é o fato de dois estudos terem avaliado apenas câncer de cólon, não relatando o câncer retal, que são Giovannucci et al. (1994) e McCullong et al. (2003). É importante salientar que a literatura aponta para uma superestimação do efeito ao se introduzirem os estudos menores na metanálise, pois são habitualmente desenvolvidos com menor rigor metodológico, assim como pesquisas mais antigas conduzidas com metodologia menos rigorosa e reprodutível, o que dificulta a comparação com os estudos mais recentes (BERLIN; RENNIE, 1999; HOPAYIAN, 2001).

Park et al. (2005) encontram resultados parcialmente similares quando comparada a localização do câncer. Na regressão de Cox ajustada para a localização do câncer para todas as variáveis, considerando o maior *quintile*, observaram um RR: 1,04 (IC 95%, 0,86-1,26) para câncer de cólon, e para o câncer retal, RR: 0,87 (IC 95%, 0,68-1,09), ou seja, também houve maior razão de chance de não desenvolver o câncer retal. Steinmetz et al. (1994) realizaram um estudo prospectivo com 41.837 mulheres, na faixa etária de 55 a 69 anos nos EUA. Foram registrados 212 casos de câncer de cólon no período de cinco anos. O objetivo foi avaliar a importância dos vegetais, frutas e ingestão de fibras na prevenção do câncer de cólon. Quando avaliada a ingestão de fibra, obtiveram como resultado RR: 0,80 (IC 95%, 0,49 a 1,31) no maior *quartile*. Isso significa que o risco de chance de não desenvolver o câncer de cólon nesse estudo foi de 20%.

A literatura tem apontado para um aumento da incidência de tumores no cólon direito nos últimos anos, o que, segundo os autores, justifica a distribuição topográfica, porque o cólon tem características embriológicas e biológicas diferentes, podendo estar envolvidas na patogênese do CCR por mecanismos distintos e, conseqüentemente, comportamento biológico diferente (PEREIRA JÚNIOR et al., 2005).

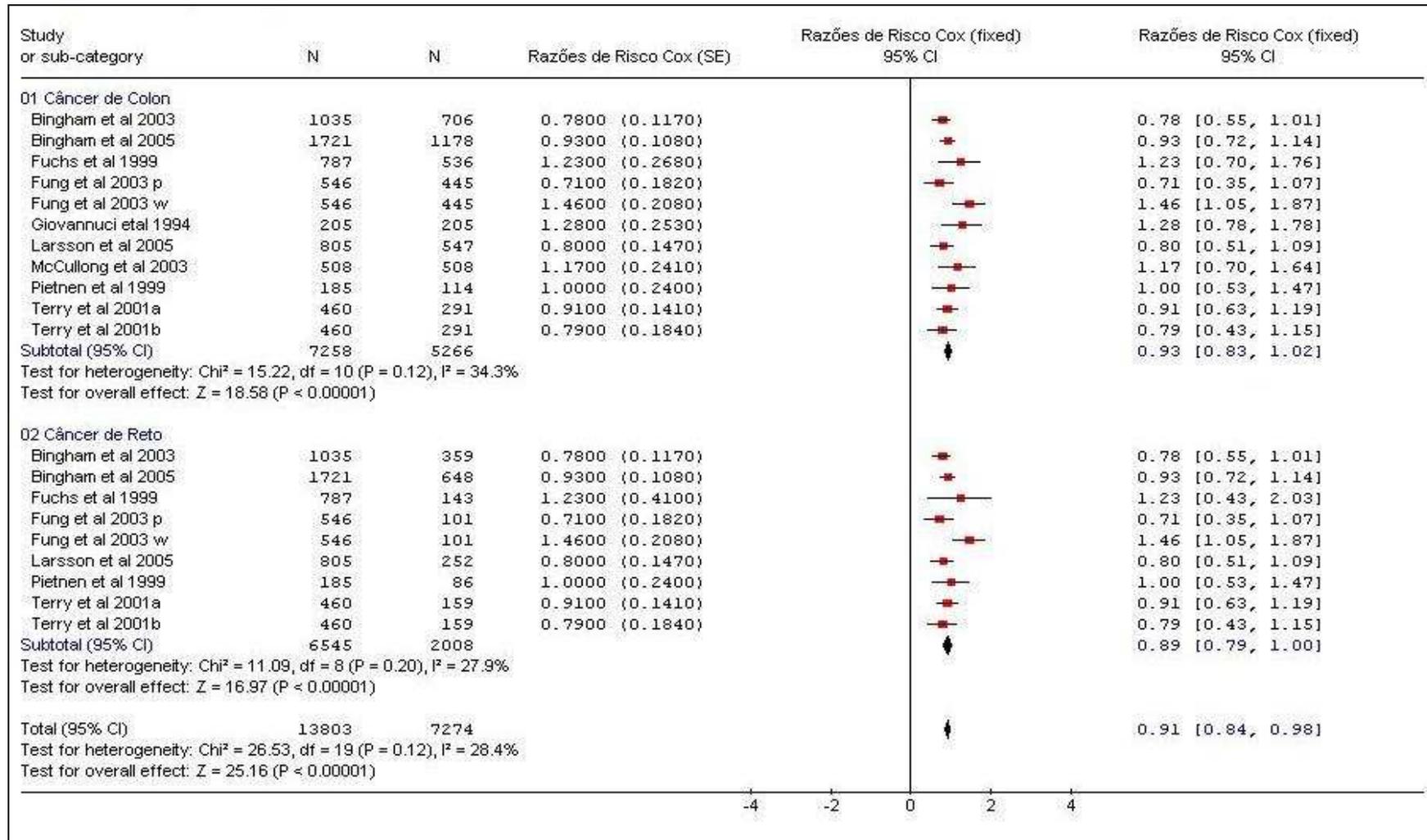


Figura 15 - Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada por localização do câncer (cólon ou reto) para todas as variáveis

* Idem Figura 11.

Na Figura 16, foi realizado um comparativo da população estudada em relação ao sexo. Um total de 842.162 mulheres participou dos estudos incluídos, tendo 4.955 destas desenvolvido CCR, ou seja, aproximadamente 0,60% das mulheres acompanhadas nos estudos de coorte. Quanto aos homens, foram 271.678 totalizados, dos quais em 1.099 foi diagnosticado o CCR, o que corresponde a 0,40% dos homens que participaram dos estudos. É importante registrar que a população feminina estudada foi superior à masculina, podendo esse ser um fator importante para tais resultados. Segundo a literatura, a incidência mundial de CCR em homens é maior em relação à incidência em mulheres (WHO, 2007). Já para o Brasil, o número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados em 2006 foi de aproximadamente 11 mil em homens e de aproximadamente 14 mil em mulheres (INCA, 2005).

Segundo Neves et al. (2005), no Brasil, o padrão de distribuição por sexo das taxas de mortalidade por neoplasia de cólon/reto nas capitais brasileiras não é uniforme, com taxas de maior magnitude no sexo masculino. As capitais das regiões Sul e Sudeste apresentaram as maiores taxas de mortalidade padronizadas para o câncer de reto no sexo masculino. Em um estudo realizado em Santa Catarina, em 1991, verificou-se predomínio das taxas de mortalidade para o sexo masculino, RR: 1,20 (IC 95%, 0,99-1,45). Nas Américas, no período de 1973 a 1987, observou-se tendência de aumento constante da incidência em ambos os sexos. Entretanto, em relação às taxas de mortalidade, os Estados Unidos, Canadá e Uruguai apresentaram declínio de 5% e 10%, entre homens e mulheres respectivamente. Também nos Estados Unidos, no período de 1973 a 1991, houve decréscimo das taxas de mortalidade por neoplasia de cólon em homens brancos (11,2%) e em mulheres brancas (23,6%), e aumento dessas taxas entre os homens negros (25,1%) e as mulheres negras (3,8%).

Os resultados encontrados na Figura 16 apontam para uma efetividade ligeiramente maior da razão de risco de não desenvolver o CCR em mulheres que consumiram grãos integrais quando comparados com os resultados em homens, com RR: 0,92 (IC 95%, 0,81-1,03) e RR: 0,93 (IC 95%, 0,83-1,01), respectivamente, ou seja, em mulheres é de 8%, e em homens, de 7%, considerando os estudos incluídos neste trabalho.

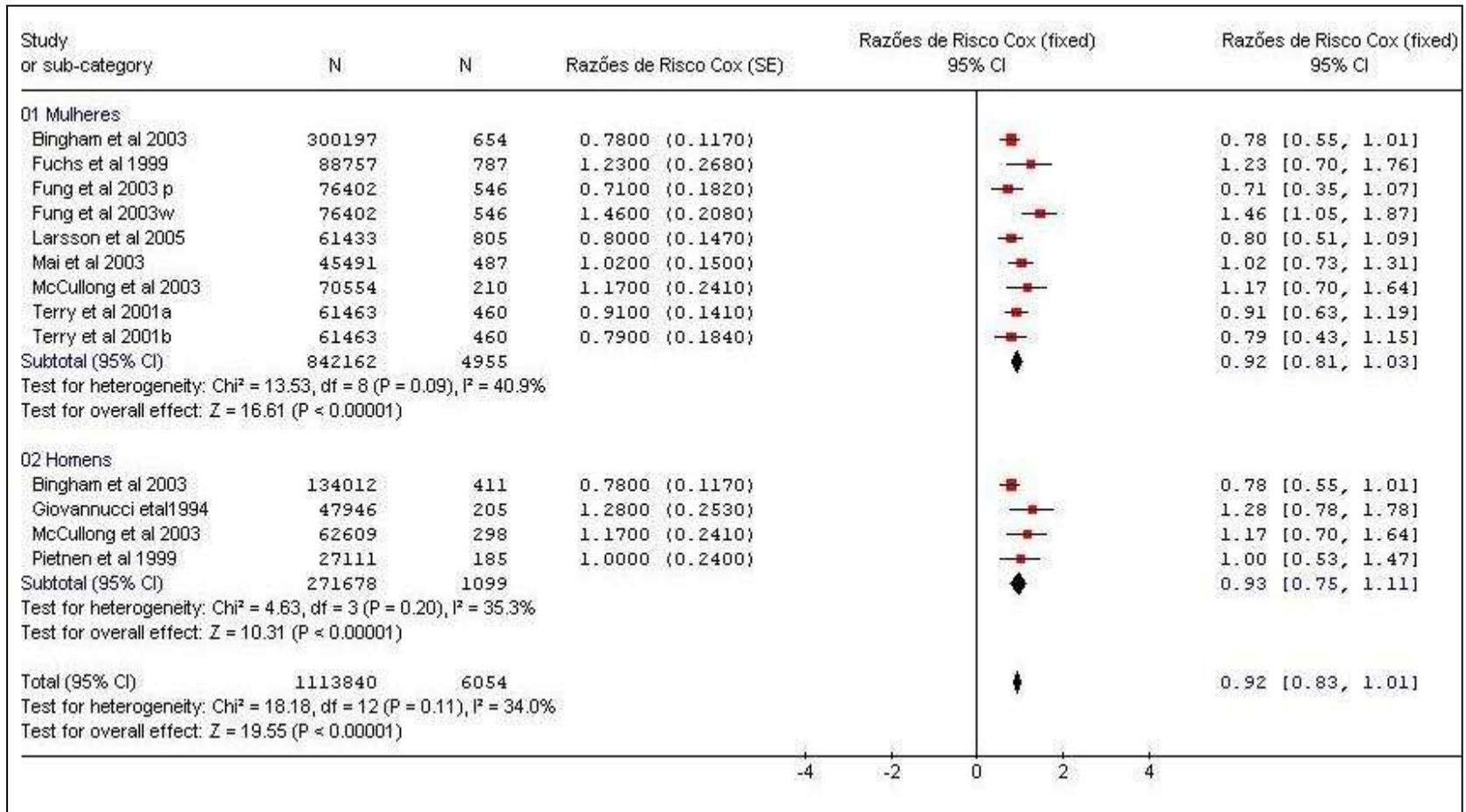


Figura 16 - Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada por sexo para todas as variáveis

* Idem Figura 11.

A idade é um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento do câncer de cólon/reto. Nos Estados Unidos, a incidência dessas neoplasias é seis vezes maior entre pessoas com 65 ou mais anos, em comparação com aquelas entre 40 e 64 anos de idade (SCHOTTENFELD et al., 1996).

A Figura 17 representa a regressão de Cox ajustada por idade para maiores e menores *quintile/quartile*. Os resultados foram de RR: 0,92 (IC 95%, 0,81 a 1,04) e de RR: 0,86 (0,81 a 0,96) para maiores e menores *quintile/quartile* respectivamente. Por esses dados, seria possível dizer que o menor *quintile/quartile* teria apresentado a maior chance de risco de não desenvolver CCR com 14%, enquanto no maior *quintile/quartile*, essa chance de risco de não desenvolver CCR seria de 8%. No entanto, em três estudos para menores *quintile/quartile*, a linha horizontal tocou a linha vertical central do gráfico, o que significa que nesses estudos não há diferença estatística em relação aos benefícios ou malefícios da ingestão dos grãos integrais no desenvolvimento do CCR. Considerando os testes de heterogeneidade, é possível observar que, na totalidade, esses estudos incluídos são homogêneos. Dos estudos incluídos, quando analisados separadamente, Fung et al. (2003), na dieta prudente, e McCullong et al. (2003) apresentaram a maior chance de risco de não desenvolver CCR na análise do maior *quintile*, com 29%. Já para a avaliação no menor *quintile*, McCullong et al. (2003) apresentaram o maior risco de chance de não desenvolver CCR, com 28%. Também é importante salientar que os estudos de Bingham et al. (2003), Bingham et al. (2005), Fuchs et al. (1999) e Mai et al. (2003) não foram incluídos nessa análise especificamente, pois não apresentaram os dados necessários para os cálculos na publicação. Os estudos incluídos nesse item compreenderam indivíduos de 38 anos a 76 anos de idade.

Neves et al. (2005), em seu estudo, registraram que as regiões brasileiras apresentaram taxas de mortalidade de câncer de cólon/reto segundo a faixa etária com valores mais elevados nos grupos etários de 60-69 anos e 70 anos ou mais. Para todas as faixas etárias, as maiores magnitudes das taxas foram observadas nas regiões Sul e Sudeste, variando entre 0,12, no grupo etário menor de 30 anos, e 128,66, na faixa de 70 anos ou mais. As regiões Norte e Nordeste apresentaram taxas de mortalidade cerca de duas vezes menores quando comparadas com o Sul em todas as faixas. No período analisado, os grupos etários de 40 a 49 e de 50 a 59 anos das regiões Centro-Oeste e Sudeste apresentaram aumento das taxas. Park et al. (2005), ao avaliarem a idade ajustada para o maior *quintile*, considerando várias fontes de fibras (vegetais, cereais, frutas), obtiveram o seguinte resultado: RR: 0,84, (IC 95%, 0,77-0,92).

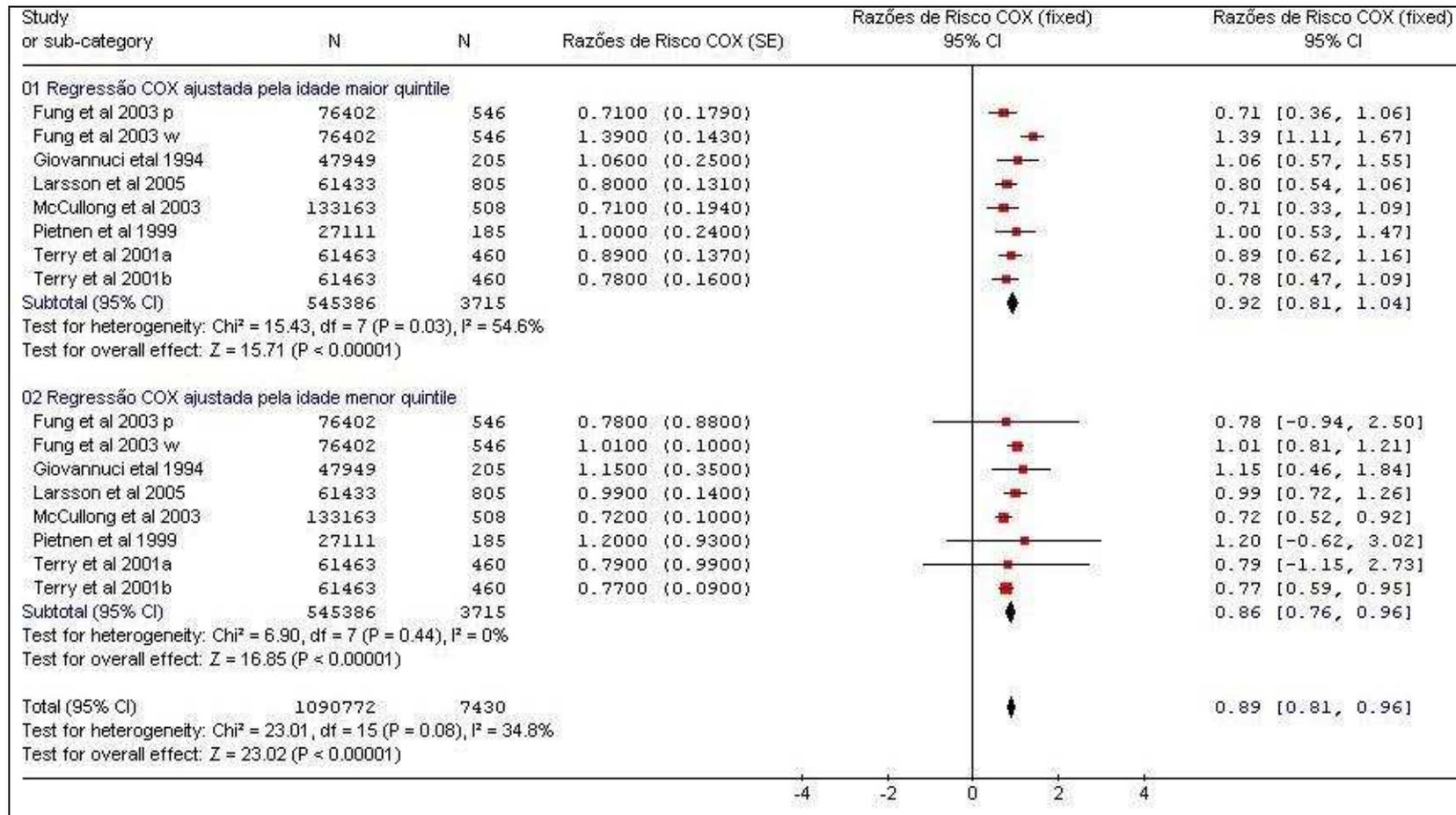


Figura 17 - Gráfico de Floresta para regressão de Cox ajustada por idade para todas as variáveis do maior e do menor *quintile/quartile*

* Idem Figura 11.

6 CONCLUSÕES

O resultado da combinação dos estudos de coorte pela regressão de Cox ajustada para todas as variáveis indica que a razão de risco de não desenvolver CCR quando ingeridos grãos integrais, fibras de grãos integrais ou cereais integrais é de 6% no maior *quintile/quartile* e de 4% no menor *quintile/quartile*, informações que vêm ao encontro das pesquisas na área, que incentivam a população para a substituição de grãos refinados por grãos integrais. A principal limitação dessa análise foi o número reduzido de artigos, nenhum deles desenvolvido na América do Sul, mas é importante considerar que os estudos epidemiológicos de coorte geralmente são longos e existe a possibilidade de novas publicações em curto prazo, pois é um assunto que está em evidência na comunidade científica. O fator mais importante a ser considerado foi a quantidade de ingestão diária de grãos integrais. Mesmo estando abaixo do recomendado pelos órgãos competentes, que sugerem 30 g/dia, na maioria dos artigos incluídos, o resultado foi positivo para a razão de risco de não desenvolver o CCR. Isso evidencia a possível efetividade da prevenção para as pessoas que consomem os grãos integrais, fibras de grãos integrais ou cereais integrais. Na avaliação da regressão de Cox ajustada por sexo, as mulheres apresentaram uma razão de risco de não desenvolver CCR ligeiramente maior quando comparadas aos homens, 8% e 7% respectivamente. Quanto à localização do câncer, foi de 11% o risco de chance de não desenvolver CCR na porção retal, e de 7% no cólon. Em relação à regressão de Cox ajustada para a idade, no menor *quintile/quartile*, foi de 11%, e no maior *quintile/quartile*, 8%.

A revisão sistemática abrangeu várias bases de dados, atingindo um dos objetivos propostos. O programa computadorizado utilizado para a análise estatística (metanálise) foi considerado adequado. Quanto à população investigada, seria importante averiguar uma população não tão homogênea como ocorreu nos estudos, bem como incluir na avaliação da faixa etária indivíduos mais jovens e acompanhá-los até o período em que essa neoplasia é mais incidente. Os estudos incluídos não representam a realidade da população brasileira, pois nenhuma investigação ocorreu neste país, portanto é importante a realização de uma pesquisa similar no Brasil que envolva as diferenças nutricionais regionais e culturais, bem como a qualidade do alimento consumido.

O documento encaminhado para a ANVISA (Capítulo II) visa reforçar que as autoridades brasileiras se posicionem de uma maneira efetiva e legal, como têm feito a Europa e os EUA, para a importância do consumo de grãos integrais na prevenção de doenças, as quais ocupam patamares importantes em saúde pública no Brasil, e regulamentem a questão da rotulagem dos grãos integrais nos produtos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AACC - American Association of Cereal Chemists. AACC Members Agree on Definition of Whole Grain (1999). Disponível em: <http://www.aaccnet.org/> > Acesso em: 20 de junho de 2005.

AHMED, F.E. Colon cancer: prevalence, screening, gene expression and mutation, and risk factors and assessment. **J. Environ. Sci. Health. C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.**, v. 21(2), p. 65-131, Nov. 2003.

AHMED, F.E. Effect of Diet, Life Style, and Other Environmental/Chemopreventive Factors on Colorectal Cancer Development, and Assessment of the Risks. **J. Environ. Sci. Health. C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.**, v. 2, p. 1-57, 2004.

AHMED, F.E.; VOS, P.W.; HOLBERT, D. Modeling survival in colon cancer: a methodological review. **Molecular Cancer**, v.6, n.152, p. 2007.

ALDOORI, W.H.; GIOVANNUCCI, L.E.; ROCKETT, H.R.H.; SAMPSON, L.; RIMM, E.B.; WILLETT, W.C. A Prospective Study of Dietary Fiber Types and Symptomatic Diverticular Disease in Men. **J. Nutr.**, v.128, p.714-719, 1998.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Guidelines on diet, nutrition and cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity American Cancer Society dietary guidelines advisory committee, Washington DC, 1996.

ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. **Mutation Research**, v.350, n.1, p.103-108, 1996.

ASOLINI, F.C.; TEDESCO, A.M.; CARPES, S.T.; FERAZ, C.; ALENCAR, S.M. Antioxidant and Antibacterial Activities of Phenolic Compounds from Extracts of Plants Used as Tea. **Braz. J. Food Technol.**, v.9, n.3, p. 209-215, jul./set. 2006.

ATALLAH, A.N.; CASTRO, A.A. Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo. **Lemos Editorial**, 1998.

AUSMAN, L.M. Fiber and Colon Cancer: Does the Current Evidence Justify a Preventive Policy? **Nutrition Reviews**, n. 51(2), p. 57-63, 1993.

BANCO MUNDIAL. Brasil: um novo desafio à saúde do adulto. **Banco Mundial**, Washington, DC, 1991.

BAZZANO, L.A.; YIQING, S.; VADIM, B.; CAROLYN, K.G.; MANSON, J.E.; LIU, S. Dietary intake of whole and refined grain breakfast cereals and weight gain in men. **Obes Res.**, v.13, p.1952-1960, 2005.

BEBER, R.C.; DE FRANCISCO, A.; ALVES, A.C.; DE SA, R.M.; OGLIARI, P. Chemical characterization of Brazilian oat genotypes. **Acta Cient. Venez.**, v.53, n.3, p.202-9, 2002.

BERLIN, J.A.; RENNIE, D. Measuring the quality of trials: the quality of quality scales. **J.A.M.A.**, v. 282, n. 11, p. 1083-5, 1999.

BINGHAM, S.A.; DAY, N.E.; LUBEN, R.; FERRARI, P.; SLIMANI, N.; NORAT, T.; et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. **Lancet**, n.361, p. 1496–501, 2003.

BINGHAM, S.A.; NORAT, T.; MOSKAL, A.; FERRARI, P.; SLIMANI, N.; CLAVEL-CHAPELON, F.; et al. Is the Association with Fiber from Foods in Colorectal Cancer Confounded by Folate Intake? **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v.14, n.6, June 2005.

BLEIL, S.I. O Padrão Alimentar Ocidental: considerações sobre a mudança de hábitos no Brasil. **Cadernos de Debate**, v. VI, p. 1-25, 1998.

BLOCK, G.; LANGSETH, L. Antioxidant vitamins and disease prevention. **Food Technology**, v.48, n.7, p.80-84, 1994.

BORGES, F.M.O.; SALGARELLO, R.M.; GURIAN, T.M. Recentes avanços na nutrição de cães e Gatos. In: III Simpósio Sobre Nutrição de Animais de Estimação, Campinas, 2003.

BRANQUINHO, C.L.S.; COLODETE, L.T. Guia eletrônico de fontes de informação para o setor minero-metalúrgico. **Rev. Esc. Minas**, v.55, n.4, p.313-318, Oct./Dic. 2002.

BROUWERS, M. C.; JOHNSTON, M.E.; CHARETTE, M.L.; HANNA, S.E.; JADAD, A.R.; BROWMAN, G.P. Evaluating the role of quality assessment of primary studies in systematic reviews of cancer practice guidelines. **BMC Medical Research Methodology**, v.5, p.8, 2005.

BURKITT D.P. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. **Cancer**, v. 28, n.7, p. 3-13. 1971.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Survival analysis techniques. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n.3, p.579-594, mai-jun, 2002.

BYERS, T.; PERRY, G. Dietary carotenes, vitamin C and vitamin E as protective antioxidants in human cancer. **Annual Review of Nutrition**, v.12, p.139-159, 1992.

CAMPOS, F.G.C.M. Tratamento do câncer colo-retal: seleção dos pacientes, estadiamento e recidiva parietal em vídeo-cirurgia. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 23, n. 2, p. 120-127, 2003.

CAMPOS, G.M. Programa Incentivo à Produção de Material Didático do SIAE - Pró-Reitorias de Graduação e Pós-Graduação da USP. Disponível em: http://www.forp.usp.br/restauradora/gmc/gmc_livro/gmc_livro_cap11.html>. Acesso em: outubro 2006.

CARTAXO, A.M.B. **A reforma política previdenciária brasileira na década de 90 - um estudo de suas determinações sócio-históricas**. 2003. 339 p. Tese (Doutorado-serviço social)-Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, 2003.

CASTRO, A.R. Revisão Sistemática e Meta-análise. Disponibilizado em: 16/05/01 Disponível em: <http://www.metodologia.org>>. Acesso em: 25 de junho de 2005.

CESCHI, M.; GUTZWILLER, F.; MOCH, H.; EICHHOLZER, M.; PROBST-HENSCH, N.M. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer. **Swiss Med. Wkly.**, v.27, n.137(3-4), p.50-6, 2007.

CHO, M.K.; BERO, L.A. Instruments for assessing the quality of drug studies published in the medical literature. **JAMA**, n. 272, p. 101-104, 1994.

CHOI, J.A.; KIM, J.Y.; KANG, C.H.; KWON, H.J.; et al. Induction of cell cycle arrest and apoptose in human breast cancer cells by quercitin. **Int. J. Oncol.**, v.19, p. 837-844, 2001.

CLARKE M.; OXMAN A.D. Introduction. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated March 2001]; Section 1. in: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: **The Cochrane Collaboration**, 2001.

COCHRANE REVIEWERS' HANDBOOK GLOSSARY. Version 4.1.2 Updated March 2001 © **The Cochrane Collaboration** 2001. Disponível em: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>. Acesso em: 30 de setembro de 2005.

COHEN, J. A. Coefficient of Agreement for Nominal Scales. **Educational and Measurement**. v. XX, n.1, p. 37-46, 1960.

CORREA, P. Morphology and Natural History of Câncer Precursors. In: **Cancer Epidemiology and Prevention** (Schottenfeld, D. & Fraumeni, J.F.Jr., org), 1996, p. 45-64, Oxford: Editora Oxford University Press.

COTTERCHIO, M.; MANNO, M.; KLAR, N.; et al. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. **Cancer Causes Control.**, v. 16, n. 7, p. 865-75, 2005.

COZZI, R.; RICORDY, R.; AGLITTI, T.; GATTA, V.; PERTICONE, P.; DE SALVIA, R. Ascorbic acid and β -carotene as modulators of oxidative damage. **Carcinogenesis**, London, v.18, n.1, p.223-228, 1997.

CRAWFORD, J.M. Original research in pathology: judgment, or evidence-based medicine? **Lab Invest.**, v.87, n.2,p.104-14, 2007.

DE SÁ, R.M.; DE FRANCISCO, A.; SOARES C.T. Concentração de Beta-glucanas nas Diferentes Etapas do Processamento da Aveia (Avena sativa). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.18, n. 4, p. 425-7, 1998.

DE SÁ, R.M.; DE FRANCISCO, A. **Apostila do Curso Teórico-prático Fibras Alimentares**. CERES/CAL/CCA/UFSC. Florianópolis. 26 p. 2000.

DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2005). U.S. Department of Health and Human Services / U.S. Department of Agriculture. Disponível em: www.healthierus.gov/dietaryguidelines > . Acesso em: 30 de dezembro de 2006.

DOLL, R. Nature and nurture: possibilities for cancer control. **Carcinogenesis**, v.17, n.2, p.177-184, 1996.

DOWNS, S.H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomised studies of health care interventions. **J. Epidemiol. Community Health.**, n. 52, p. 377-384, 1998.

EDWARDS, R.; PLESS-MULLOLI, T.; HOWEL, D.; CHADWICK, T.; BHOPAL, R.; HARRISON, R.; GRIBBIN, H. Does living near heavy industry cause lung cancer in women? A case-control study using life grid interviews. **Thorax**, v.61, n.12, p.1076-82, 2006.

EGGER, M.; ZELLWEGER-ZÄHNER, T.; SCHNEIDER, M.; JUNKER, C.; LENGELER, C.; ANTES, G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. **Lancet**, v. 350, p. 326-329, 1997.

EVERITT, B. S. The Analysis of Contingency Tables. **London: Chapman & Hall**, p. 136-150, 1992.

FERNÁNDEZ, E.; GALLUS, S.; LA VECCHIA, C. Nutrition and cancer risk: an overview. **Journal of the British Menopause Society**, v. 12, n. 4, p.139-141, December 2006.

FERREIRA, A.B. **Conhecendo a melhor a rotulagem dos alimentos: uma análise crítica.** 2004. 96 p. (Mestrado em Ciência dos Alimentos) - Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2004.

FINNEY, D. A statistician at meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 48, n. 1, p. 87-103, 1995.

FISHER, R. A. Statistical methods for research workers. 14th ed. New York: **Hafner Press**, 1970. 362 p.

FUCHS, C.F.; GIOVANNUCCI, E.; COLDITZ, G.A.; HUNTER, D.J.; STAMPFER, M.J.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; WILLETT, W.C. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. **The New England Journal of Medicine**, vol. 340, p. 169-176, 1999.

FUNG, T.; HU, FB.; FUCHS, C.; GIOVANNUCCI, E.; HUNTER, D.J.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. **Arch. Intern Med.**, v.10, n. 163(3), p. 309-14, Feb 2003.

GARBELOTTI, M.L.; TORRES, E.F.; MARSIGLIA, D.A.P. Papel da fibra na alimentação. **Bol. Inst. Adolfo Lutz**, v.13, n.1, p 3-28, 2003.

GARCIA, S.B.; ARANHA, A.L.; GARCIA, F.R.; BASILE, F.V., PINTO, A.P.; DE OLIVEIRA, E.C.; ZUCOLOTO, S. A retrospective study of histopathological findings in 894 cases of megacolon: what is the relationship between megacolon and colonic cancer? **Rev Inst Med Trop.**, v.45, n. 2, p. 91-3, 2003.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C.V.; CAMARGO, K.G.; BARROS, M.E.; SILVA, S.R.J.; TADDEI, J.A.A.C.; SIGULEM, D.M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr.**, v.17, n.4, p.491-505, 2004.

- GIANNOTTI, J.D.G. **Meta-análise de parâmetros genéticos de características de crescimento em bovinos de corte sob enfoques clássico e Bayesiano**. 2004. Tese (Doutorado) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2004.
- GIBSON G.R.; ROBERFROID M. B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **J.Nutr.**, v.125, p.1401-12, 1995.
- GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E.B.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.; ASCHERIO, A.; WILLETT, W.C. Intake of Fat, Meat, and Fiber in Relation to Risk of Colon Cancer in Men. **Cancer Research**, v.54, p. 2390-2397, 1994.
- GIUNTINI, E.B.; LAJOLO, F.M.; MENEZES, E.W. Potencial de fibra alimentar em países ibero-americanos: alimentos, produtos e resíduos. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, v. 53, n. 1, p. 1-7, 2003.
- GLANZ K. Behavioral research contributions and needs in cancer prevention and control: Dietary change. **Prev. Med.**, v.26, p S43-S55, 1997.
- GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; AZEVEDO, G.; MENDONÇA, S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n.3, p. 227-234, 2005.
- GUIDELINES FOR USE OF THE NURSES' HEALTH STUDY / Harvard University (2006). Disponível em: <http://www.channing.harvard.edu/nhs/questionnaires/index.shtm> >. Acesso em: 20 de dezembro de 2006.
- GUIDUGLI, F. **Prevenção e no tratamento da leptospirose: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálise**. 2000. 87 f. Tese (Doutorado em Medicina) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.
- HCANC - Hospital do Câncer - A.C. Camargo. Câncer Colorretal. Disponível em: <http://www.hcanc.org.br/dmeds/cpelv/cancr.html>>. Acesso em: 28 novembro 2005.
- HIGGINS, J. P T.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, Cambridge, v. 327, p.557-560, 2003.
- HILL, M.J. Diet and chemoprevention of colorectal cancer. **Tumori**, v.81, p. 5-6, 1995.
- HJARTAKER, A.; ANDERSEN, L.F.; LUND, E. Comparison of diet measures from a food-frequency questionnaire with measures from repeated 24-hour dietary recalls. The Norwegian Women and Cancer Study. **Public Health Nutr.**, v.15, p.1-10, 2007.
- HOLT, P.R. Studies of Calcium in Food Supplements in Humans. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 889, p.128-37, 1999.
- HOPAYIAN, K. The need for caution in interpreting high quality systematic reviews. **B.M.J.**, v. 323, n.7314, p.681-4, 2001.
- HOWE, G.R.; BENITO, E.; CASTELLETO, R.; CORNÉE, J.; ESTÈVE, J.; GALLAGHER, R.P.; ISCOVICH, J.M.; DENG-AO, J.; KAAKS, R.; KUNE, G.A. & KUNE, S. Dietary Intake of Fiber and Decreased Risk of Cancers of the Colon and Rectum: Evidence from the

Combined Analysis of 13 Case-Control Studies. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 84, n.24, p.1887-96, 1992.

HSIEH, Y.H., OFORI, J.A. Innovations in food technology for health. **Asia Pac. J. Clin. Nutr.**, v.1, p.65-73, 2007.

HUANG, J.P.; ZHANG, M.; HOLMAN, C.D.; XIE, X. Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women. **Asia Pac. J. Clin. Nutr.**, v.16, p.437-42, 2007.

HUSSEIN. S. H. Functional fiber: role in companion animal health. In: **Production Symposium Trade Show – Pet Food Forum**, Chicago – Illinois, p. 12 -131, 2003.

IARC - International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002 database: cancer map. Disponível em: <http://www.iarc.fr> >. Acesso em: 25 de outubro de 2006.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Departamento de População e Indicadores Sociais. Censo Demográfico 2000.

ILIAS, E.J. Hábitos alimentares e câncer digestivo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**; v.52, n.5, p. 281-91, 2006.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Prevenção e Controle de Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n.3, p. 317-332, 2002.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2005.

JACOBS, D.R. JR.; SLAVIN, J.; MARQUART, L. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. **Nutrition and Cancer-An International Journal**, v.24, n.3, p. 221-229, 1995.

JACOBS, D.R. JR.; MARQUART, L.; SLAVIN J.; KUSHI, L.H. Whole grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. **Nutrition and Cancer**, v. 30, n. 2, p. 85-89, 1998.

JACOBS, D.R. JR.; MEYER, K.A.; KUSHI, L.H.; FOLSOM, A.R. Is whole grain intake associated with reduced total and cause specific death rates in older women? The Iowa Women's Health Study. **Am. J. Public Health**, v.89, p.322–329, 1999.

JACOBS, D.R.; PEREIRA, M.A.; MEYER, K.A.; KUSHI, L.H. Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: The Iowa Women's Health Study. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 3, p. 326s-330s Suppl. S, Jun 2000.

JACOBS, E.T.; GIULIANO, A.R.; ROE, D.J.; GUILLEN-RODRIGUEZ, J.M.; ALBERTS, D.S.; MARTINEZ, M.E. Baseline dietary fiber intake and colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber randomized trial. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.94, p.1620 –5, 2002.

JACOBSEN, E.B.; BATTASTINI, A.M.O. Flavonoids and cancer prevention. **MN Metabólica**, Volume VIII Nº 2: Revisões, Editora Atlântica, 2007.

JADAD, A.R.; MOORE, R.A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D.J.; GAVAGHAN, D.J.; MCQUAY, H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin. Trials**, n.17, p. 1-12, 1996.

KEY, T.J.A.; THOROGOOD, M.; APPLEBY, P.N.; BURR, M.L. Dietary habits and mortality in 11 000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. **BMJ**, v. 313, p.775-779, 1996.

KINNEY, A.Y.; HICKEN, B.; SIMONSEN, S.E.; VENNE, V.; LOWSTUTER, K.; BALZOTTI, J.; BURT, R.W. Colorectal cancer surveillance behaviors among members of typical and attenuated FAP families. **Am. J. Gastroenterol**, v.102, n.1, p.153-62, 2007.

KLURFELD, D.M. Dietary Fiber-Mediated Mechanisms in Carcinogenesis. **Cancer Research**, v. 52, p. 2055s-2059s, 1992.

KOIFMAN, S. Incidência de Câncer no Brasil. Minayo, M. C. S. Os Muitos Brasis Saúde e População na Década de 80. São Paulo - Rio de Janeiro: **Ed. HUCITEC-ABRASCO**, p. 143-76, 1995.

KRISTENSEN, R.; BERDAL, K.G.; HOLST-JENSEN, A. Simultaneous detection and identification of trichothecene- and moniliformin-producing *Fusarium* species based on multiplex SNP analysis. **J. Appl. Microbiol.**, v.10, n.4, p. 1071-81, 2007.

LARRAURI, J.A. New approaches in the preparation of high dietary fibre powders from fruit by products. **Trends Food Sci. Tech.**, v. 10, p. 3-8, 1999.

LARSSON, S.C.; GIOVANNUCCI, E.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60 000 women. **British Journal Of Cancer**, v. 92, n.9, p. 1803-1807, 2005.

LEVI, F.; PASCHE, C.; LA VECCHIA, C.; LUCCHINI, F.; FRANCESCHI S. Food groups and colorectal cancer risk. **British Journal of Cancer**, v. 79, n.7-8, p. 1283-1287, 1999.

LIN, J.; ZHANG, S.M.M.; COOK, N.R.; REXRODE, K.M.; LIU, S.M.; MANSON, J.E.; LEE, I.M.; BURING, J.E. Dietary intakes of fruit, vegetables, and fiber, and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women (United States). **Cancer Causes & Control**, v. 16, n. 3, p. 225-233, 2005.

LIU, S.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; HU, F.B.; ROSNER, B.; COLDITZ, G. Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women¹⁻³. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.78, p.920-7, 2003.

LOPES, E.D.A.F.; DEVIRI, S.C.N.; MENDEZ, M.H.M. The importance of diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. **Rev. Saúde públ.**, v. 18, p. 405-10, 1984.

LOPES, I.L. Search strategy in information retrieval: literature review. **Ci. Inf.**, v.31, n.2, p.60-71. May/Aug. 2002.

LOURENÇO, L.G.; HAMADA, G.S. Gastric cancer in Brazil. **Gastric Cancer**, v.4, n.2, p.103-5, 2001.

LUIZ, A.J.B. META-ANÁLISE: Definição, Aplicações e Sinergia com Dados Espaciais. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v.19, n. 3, p.407-428, 2002.

MAENETJE, P.W.; DUTTON, M.F. The incidence of fungi and mycotoxins in South African barley and barley products. **J. Environ. Sci. Health B.**; v.42, n.2, p.229-36, 2007.

MAI, V.; FLOOD, A.; PETERS, U.; LACEY JR, J.V.; SCHAIRER, C.; SCHATZKIN, A. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. **International Journal of Epidemiology**, v. 32, p. 234–239, 2003.

MAI, V. High fibre and the risk of colorectal cancer. **NeLH Medicine in the News Project**, 11, november 2005.

MAI, V.; COLBERT, L.H.; PERKINS, S.N.; SCHATZKIN, A.; HURSTING, S.D. Intestinal microbiota: a potential diet-responsive prevention target in ApcMin mice. **Mol. Carcinog.**, v.46, n.1, p.42-8, 2007.

MALHEIROS, A.P.R.; TEIXEIRA, M.G.; HABR-GAMA, A.; ALCÂNTARA, P.S.M. Resultados do tratamento cirúrgico do câncer colo-retal em doentes de idade até 64 anos e de 65 anos ou mais. **Rev. Brás. Coloproct.**, v.25, n.2, p.128-136, 2005.

MARCHIONI, D.M.L.; FISBERG, R.M.; GOIS FILHO, F.J., *et al.* Dietary factors and oral cancer: a case-control study in Greater Metropolitan São Paulo, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, vol.23, n.3, p.553-564, 2007.

MARQUART, L.; WIEMER, K.L.; JONES, J.M.; JACOB, B. Whole grain health claims in the USA and other efforts to increase whole-grain consumption. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 62, p.151–160, 2003.

MARTINS, A.C.M.; KRAUSS-SILVA, L. Revisões sistemáticas de antibioticoprofilaxia em cesarianas. **Cad. Saúde Pública**, vol.22, n.12, p.2513-2526, dez 2006.

MATTOS, L.L.; MARTINS, I.S. Consumo de Fibras Alimentares em População Adulta. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n.1, p. 50-5, 2000.

MCCULLOUGH, M.L.; ROBERTSON, A.S.; CHAO, A.; JACOBS, E.J.; STAMPFER, M.J.; JACOBS, D.R.; *et al.* A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. **Cancer Causes & Control**, v. 14, n.10, p. 959-970, 2003.

MEDRADO-FARIA, M.A.; RODRIGUES DE ALMEIDA, J.W.; ZANETTA, D.M. Gastric and colorectal cancer mortality in an urban and industrialized area of Brazil. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, v. 56, n.2, p. 47-52, 2001.

MICHELS, K.B.; FUCHS, C.S.; GIOVANNUCCI, E.; COLDITZ, G.A.; HUNTER, D.J.; STAMPFER, M.J.; WILLETT, W C. Fiber intake and incidence of colorectal cancer among 76,947 women and 47,279 men. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n.4, p. 842-849, 2005.

MIYAZAWA, K.; MIYAMOTO, S.; SUZUKI, R.; YASUI, Y.; IKEDA, R.; KOHNO, H.; *et al.* Dietary beta-cryptoxanthin inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. **Oncol. Rep.**, v.17, n.2, p.297-304, 2007.

MONDINE, L.; MONTEIRO C. A. Mudanças no padrão de alimentação da população urbana brasileira: 1962-1988. **Rev. Saúde Pública**, v. 28, n. 6, p. 433-9, 1994.

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. **Coordenação nacional de controle de tabagismo - CONTAPP**. Falando Sobre Câncer e Seus Fatores de Risco. Rio de Janeiro, 1996.

MULHALL, B.P.; VEERAPPAN, G.R.; JACKSON, J.L. Meta-analysis: computed tomographic colonography. **Ann. Intern. Med.**, v. 142, n.8, p. 635-50, 2005.

MULROW, C.D. Rationale for systematic reviews. **BMJ**, n.309, p. 597-599, 1994.

MURTAUGH, M.A.; SWEENEY, C.; MA, KHE-NI.; POTTER, J.D.; CAAN, B.J.; WOLFF, R.K.; SLATTERY, M.L. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, Dietary Promotion of Insulin Resistance, and Colon and Rectal Cancer. **Nutrition and Cancer**, v. 55, n.1, p. 35-43, 2006.

NAVES, M.M.V.; MORENO, F.S. β -Carotene and cancer chemoprevention: from epidemiological associations to cellular mechanisms of action. **Nutrition Research**, New York, v.18, n.10, p.1807-1824, 1998.

NEUHOUSER, H.L. Dietary flavonoids and cancer risk; evidence from human population studies. **Nutrition and Cancer**, v. 50, n.A, p. 1-7, 2004.

NEVES, F.J. **Mortalidade por câncer de colon e reto e perfil de consumo alimentar em capitais brasileiras**. 2002. 113 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, São Paulo, 2002.

NEVES, F.J.; MATTOS, I.C., KOIFMAN, R.J. Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período 1980-1997. **Arq. Gastroenterol.**, vol.42, n.1, p.63-70, 2005.

NIKI, E.; NOGUCHI, N.; TSUCHIHASHI, H.; GOTOH, N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and β -carotene. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.62, p.1322S-1326S, 1995.

NORAT, T.; BINGHAM, S.; FERRARI, P.; SLIMANI, N.; JENAB, M.; MAZUIR, M.; et al. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 12, 2005.

O'KEEFE, S.J.; CHUNG, D.; MAHMOUD, N.; SEPULVEDA, A.R.; MANAFE, M.; ARCH, J.; ADADA, H.; VAN DER MERWE, T. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? **J. Nutr.**, v.137(1 Suppl), p.175S-182S, 2007.

OLIVEIRA, A.M.H.C. **Acumulando Informações e Estudando mudanças ao Longo do Tempo: Análises Longitudinais do Mercado de Trabalho Brasileiro**. 2002. 120p. Tese (Doutorado Demografia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2002.

OLSON, J.A. Vitamins: the tortuous path from needs to fantasies. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.124, p.1771S-1776S, 1994.

OTANI, T.; IWASAKI, M.; ISHIHARA, J.; SASAZUKI, S.; INOUE, M.; TSUGANE, S. Dietary fiber intake and subsequent risk of colorectal cancer: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. **Int. J. Câncer**, v.119, p.1475–1480, 2006.

PADILHA, P.C.; PINHEIRO, R.L. O Papel dos Alimentos Funcionais na Prevenção e Controle do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n.3, p. 251-260, 2004.

PARK, Y.; HUNTER, D.J.; SPIEGELMAN, D.; BERGKVIST, L.; BERRINO, F.; VAN DEN BRANDT, P.A.; et al. Dietary Fiber Intake and Risk of Colorectal Cancer. A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. **J.A.M.A.**, v. 294, p. 2849-2857, 2005.

PARKIN, D.M.; WHELAN, S.L.; FERLAY, J.; TEPPA, L.; THOMAS, D.B. Cancer Incidence in Five Continents. **IARC Scientific Publication**, vol. VIII, n. 55, 782 p, 2003.

PASSOS, L.M.L.; PARK, Y. K. Fructooligosaccharides: implications in human health being and use in foods. **Cienc. Rural**, vol.33, n.2, p.385-390, 2003.

PATARRA, N. L. Mudanças na dinâmica demográfica. In: Monteiro, C. A. (org) Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e suas doenças. São Paulo: **Hucitec-Nupens/USP**, 1995.

PEREIRA, M.G. Epidemiologia Teoria e Prática. **Ed. Guanabara Koogan**, 5ª reimpressão, Rio de Janeiro, 2001.

PEREIRA JÚNIOR, T., Alves, A.J.C., Nogueira, A.M.M.F. Câncer colorretal: análise anatomopatológica de 476 colectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 41, n. 3, p. 175-84, 2005.

PETERS, U.; SINHA, R.; CHATTERJEE, N.; SUBAR, A.; ZIEGLER, R.; KULLDORFF, M.; et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. **The Lancet**, v. 361, n. 9368, p. 1491-1495, 2003.

PIETINEN, P.; MALILA, N.; VIRTANEN, M.; HARTMAN, T.J.; TANGREA, J.A.; ALBANES, D.; VIRTAMO, J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. **Biomedical and Life Sciences**, v.10, n.5, p. 387-396, 1999.

PITOT, H.C.; DRAGAN, Y.P. Chemical carcinogenesis. In: KLAASSEN, C.D. (Ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 5.ed. New York : McGraw-Hill, p.201-267, 1996.

PLATZ, E.A.; GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E.B.; ROCKETT, H.R.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, vol.6, n. 9, p. 661-670, 1997.

POOL-ZOBEL, B.L.; BUB, A.; MÜLLER, H.; WOLLOWSKI, I.; RECHKEMMER, G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. **Carcinogenesis**, London, v.18, n.9, p.1847-1850, 1997.

POPKIN B. M. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. **Nutr. Ver.**, p. 52285-298, 1994.

POWLES, T.J.; ASHLEY, S.; TIDY, A.; SMITH, I.E.; DOWSETT, M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial.

J. Natl. Cancer Inst., v. 21, n.99(4), p.283-90,. 2007.

QUEENAN, K.M.; STEWART, M.L.; SMITH, K.N.; THOMAS, W.; FULCHER, R.G.; SLAVIN, J.L. Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. **Nutr J.**, v.26, n.6(1), p.6, 2007.

RADIS. Comunicação em saúde. **Fiocruz**, Nº 5 – Dezembro de 2002.

RAFTER, J.; BENNETT, M.; CADERNI, G.; CLUNE, Y.; HUGHES, R.; KARLSSON, P.C.; et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.85, n.2, p.488-96, 2007.

RAMALHO, V.C.; JORGE, N. Antioxidants used in oils, fats and fatty foods. **Quím. Nova**, v.29, n.4, p.755-760, 2006.

REVIEW MANAGER [Computer program]. Version 4.2.8 for windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, **The Cochrane Collaboration Software**, 2003.

RIBEIRO, L.R.; SALVADORI, D.M.F.; MARQUES, E.K. Mutagênese Ambiental. Canoas: **Ed. ULBRA**, 2003. 356 p.

RICHARDSON, D.P. Whole grain health claims in Europe. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.62, p.161-169, 2003.

RIERA, R.; ABREU, M.M.; CICONELLI, R.M. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia Systematic Review and Meta-analyses Rheumatology. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 46, n.1, p. 8-11, 2006.

RIQUE, A.B.R.; SOARES, E.A.; MEIRELLES, C.M. Nutrition and exercise on cardiovascular disease prevention and control. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v.8, n.6, p.244-254, 2002.

ROCK C.L. Primary dietary prevention: is the fiber story over? **Recent. Results Cancer Res.**, v.174, p.171-7, 2007.

ROSE, D.J.; DEME, M.T.; KESHAVARZIAN, A.; HAMAKER, B.R. Influence of dietary fiber on inflammatory bowel disease and colon cancer: importance of fermentation pattern. **Nutr. Rev.** v.65, n.2, p.51-62, 2007.

RUSSO, G.L. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. **Biochem. Pharmacol.** 2007.

SAAD, F.M.O.B.; SALGARELLO, R.M.; GURIAN, T. M. Recentes avanços na Nutrição de Cães e Gatos (palestra - texto em anais). In: II Simpósio sobre Nutrição de animais de Estimação, 2003, Campinas. **Anais do II Simpósio sobre Nutrição de animais de Estimação**, 2003.

SACKETT, D.L.; HAYNES, R.B.; TUGWELL, P. Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd Boston, **Little, Brown and Company**, p.370, 1991.

- SCHOLZ-AHRENS, K.E.; ADE, P.; MARTEN, B.; WEBER, P.; TIMM, W.A.; VARSIGMA, I.L.Y.; GLUER, C.C.; SCHREZENMEIR, J. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics Affect Mineral Absorption, Bone Mineral Content, and Bone Structure. **J. Nutr.**, v.13, n.3, p.:838S-846S, 2007.
- SCHOTTENFELD, D.; WINAWER, S.J. Cancers of large intestine. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer epidemiology and prevention. London: **Oxford University Press**; 1996. p.813-40.
- SHKLAR, G.; SCHWARTZ, J.; TRICKLER, D.; CHEVERIE, S.R. The effectiveness of a mixture of β -carotene, α -tocopherol, glutathione, and ascorbic acid for cancer prevention. **Nutrition and Cancer**, Philadelphia, v.20, n.2, p.145-151, 1993.
- SICHERI, R.; LOLIO, C.A.; CORREIA, V.R.; EVERHART, J.E. Geographical Patterns of Proportionate Mortality for the Most Common Causes of Death in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 26, n.6, p. 424-30, 1992.
- SILVA, C.R.M.; NAVES, M.M.V. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer. **Rev. Nutr.**, v. 14, n.2, p. 135-143, 2001.
- SILVA, F.A.M.; BORGES, M. FM.; FERREIRA, M.A. Methods for the evaluation of the degree of lipid oxidation and the antioxidant activity. **Quím. Nova**, v.22, n.1, p.94-103, 1999.
- SILVA-FILHO, C.R.; SACONATOB, H.; CONTERNOA, L.O.; MARQUESB, I.; ATALLAHC, A.N. Assessment of clinical trial quality and its impact on meta-analyses. **Rev. Saúde Pública**, v.39, n.6, p. 2-7, 2005.
- SILVA, M.R.; SILVA, M.A.A.P. Nutritional aspects of phytates and tannins. **Rev. Nutr.**, v.12, n.1, p. 5-19, 1999.
- SILVA, V.R.; RUMMLER, G. Identificação de periódicos de artes em acervo de bibliotecas institucionais brasileiras. **Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v.2, n.2, p.31-40, 2005.
- SLAVIN, J.L. Whole grain and human health. **Nutrition Research Reviews**, v.17, p. 99-110, 2004.
- STEINMETZ, K.A.; KUSHI, L.H.; BOSTICK, R.M., FOLSOM, A.R.; POTTER, J.D. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa women's health study. **American Journal of epidemiology**, v.139, n. 1, p. 1-15, 1994.
- STEPHEN, J. D. O'Keefe.; MARK, K.; GREG, ESPITALIER-NOEL.; PETER OWIRA. Rarity of colon cancer in Africans is associated with low animal product consumption, not fiber. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 5, p. 1373-1380, 1999.
- TARGINO, M.G.; GARCIA, J.C.R. Ciência brasileira na base de dados do Institute for Scientific Information (ISI). **Ci. Inf.**, v.29, n.1, p.103-117, 2000.
- TERRY, P.; GIOVANNUCCI, E.; MICHELS, K.B.; BERGKVIST, L.; HANSEN, H.; HOLMBERG, L.; WOLK, A. Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. **J. Natl. Cancer**, v. 93, p.525-33, 2001.

TERRY, P.; HU, F.B.; HANSEN, H.; BERGKVIST, L.; HANSEN, H.; WOLK, A. Prospective study of major dietary patterns and colorectal risk in women. **American Journal of Epidemiology**, v. 154, n. 12, p.1143-9, 2001.

TISSOT, M.C.R.G.; LOUZA NETO, M.R.; ELKIS, H. Os antipsicóticos de nova geração e suas meta-análises. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, v.30, n.6, p.229-232, 2003.

TOLEDO, A. Estudos epidemiológicos. UNIFENAS, Disponível em: <http://www.riscobiologico.org/resources/6038.pdf> >. Acesso em: 22 de dezembro de 2005.

TREPEL, F. Dietary fibre: More than a matter of dietetics. II. Application in prevention and therapy. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v.116, n.15-16, p. 511-522, Aug 31 2004.

VAN POPPEL, G.; VAN DEN BERG, H. Vitamins and cancer. **Cancer Letters**, Shannon, v.114, p.195-202, 1997.

VARANDAS, T.; CARNEIRO, A.V. Tipos de Estudos Clínicos. IV. Revisões Sistemáticas. **Rev. Port. Cardio.**, v.25, n.2, p.233-246, 2006.

ZEKA, A.; MANNETJE, A.; ZARIDZE, D.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; RUDNAI, P.; LISSOWSKA, et al. Lung cancer and occupation in nonsmokers: a multicenter case-control study in Europe. **Epidemiology**, v.17, n.6, p. 615-23, 2006.

WITTE, J.S.; LONGNECKER, M.P.; BIRD, C.L.; LEE, E.R.; FRANKL, H.D.; HAILE, R.W. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. **Am. J. Epidemiol.** v.1, n.144 (11), p. 1015-25, 1996.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, nutrition and prevention of cancer: A global perspective. **Washington: American Institute for Cancer Research**, p.35-71, 508-40, 1997.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report Geneva. **WHO**, 1997.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all. Geneva: **WHO**, p.61-111, 1998.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. National cancer control programs: Policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva: **WHO**, 2002.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Data and statistics. Disponível em: <http://www.who.int/research/en/> < Acesso em: 13 de junho de 2007.

WYNDER, E.L.; SHIGEMATSU, T. Environmental Factors of Cancer of the Colon and Rectum. **Cancer**, v. 20, n.9, p.1520-61,1967.

YANG, G.; WU, XIAO-TING.; ZHOU, Y.; WANG, Y. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: A meta-analysis of randomized controlled trials. **World J Gastroenterol**, v.11, n. 25, p. 3935-3938, 2005.

YIP, M.P.; TU, S.P.; CHUN, A.; YASUI, Y.; TAYLOR, V.M. Participation in colorectal cancer screening among Chinese Americans. **Asian. Pac. J. Cancer Prev.**, v.7, n.4, p. 645-50, 2006.

YOUNG, G.P.; HU, Y.; LE, LEU. R.K.; NYSKOHUS, L. Dietary fibre and colorectal cancer: A model for environment - gene interactions. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 49, n.6, p. 571-584, Jun 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A - BASE DE DADOS DA PESQUISADA

PUBMED: PubMed is a service of the National Library of Medicine that includes over 15 million citations from MEDLINE and other life science journals for biomedical articles back to the 1950s.

WEB OF SCIENCE: access to the Science Citation Index® (1900-present), Social Sciences Citation Index® (1956-present), Arts & Humanities Citation Index® (1975-present), Index Chemicus® (1993-present), and Current Chemical Reactions® (1986-present), plus archives 1840 - 1985 from INPI.

NATIONAL RESEARCH REGISTER (NRR): the National Research Register (NRR) is a database of ongoing and recently completed research projects funded by, or of interest to, the United Kingdom's National Health Service (NHS). About 350 organizations (NHS Trusts, national and regional funding programmers, universities, charities) in England, Scotland and Wales.

EMBASE: contains over 10 million records from 1974 to present, with 500.000 citations and abstracts added annually. Each record contains the full bibliographic citation, indexing terms and codes; 80% of all citations in EMBASE include author-written abstracts. The EMBASE journal collection is international with over 4,800 biomedical journals from 70 countries.

LILACS: a base de dados LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, coordenada pela BIREME, compreende toda a literatura relativa às Ciências da Saúde, produzida por autores latino-americanos e do Caribe, publicada nos países da Região da América Latina e Caribe, a partir de 1982. Atualmente 680 títulos estão incorporados à base de dados LILACS, mas este número muda periodicamente, já que títulos novos são incorporados e outros são excluídos.

TRIALSCENTRAL: the Clinical Trials page has an easy-to-use database of clinical trials registers. Search by health condition, such as cancer or diabetes, and by geographic location of the trials.

GUIDE TO SELECTED REGISTERS: the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) was established in January 1994, and aims to provide research-based information about the effects of interventions used in health and social care.

LOCK'S GUIDE TO THE EVIDENCE: World Wide Web Guide to printed sources of evidence, which identifies material less likely to appear in the Cochrane Library or on MEDLINE.

THE COCHRANE LIBRARY: Biblioteca Cochrane consiste de uma coleção de fontes de informação atualizada sobre medicina baseada em evidências, incluindo a Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas - que são revisões preparadas pelos Grupos da Colaboração Cochrane e que oferecem informação de alta qualidade, tanto para os provedores de atenção à saúde como para os que recebem, assim como para os profissionais que atuam na área de pesquisa, educação e administração pública, em todos os níveis.

NATIONAL COORDINATING CENTRE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT: programmer monitoring function is coordinated by the monitoring team, based at the National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) at the University of Southampton. The monitoring team work under the direction of a senior programmer manager and utilize the services of clinical and research experts.

TRIP DATABASE: the TRIP Database started in 1997 as a small search engine with a focus on medical articles considered evidence-based. Since then it has grown significantly in terms of ease of use, coverage and popularity. The aims of the TRIP Database have remained the same since 1997 - allow health professionals to easily find the highest-quality material available on the web. NeLH, NHS Scotland, Merck Sharp & Dohme, John Hopkins University, St. Georges Medical School, I National University of Ireland, Axon Libreria Medico, St Vincentz Hospital, St Vincent Mercy Medical Centre, Havering PCT, SchARR, New College Durham, USD School of Medicine, McGill University, Instituto Especializado de Salud el Nino, Azienda Ospedaliera di Bologna, NHS Direct Online, AXA Assistance (UK) Ltd, Norwegian Medicines Agency, NICE.

HEALTH SERVICES/ TECHNOLOGY ASSESSMENT TEXT (HSTAT): is part of the expanded Health Services Research Information Program coordinated by NLM's National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR).

NICHSR works to improve the organization and dissemination of the results of health services research, including practice guidelines and technology assessments.

SING GUIDELINES: the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) was formed in 1993. Our objective is to improve the quality of health care for patients in Scotland by reducing variation in practice and outcome, through the development and dissemination of national clinical guidelines containing recommendations for effective practice based on current evidence.

AGRIS/CARIS: produzida pela Food and Agriculture Organization das Nações Unidas (FAO), indexa a literatura publicada por mais de 240 centros nacionais, internacionais e intergovernamentais.

THE EUROPEAN LIBRARY: portal para consulta aos recursos de 43 bibliotecas nacionais européias.

SCOPUS: indexa os periódicos dos seguintes editores disponíveis no Portal: ACM, ACS, AIP/APS, APA, Blackwell, Cambridge, Emerald, HighWire, IEEE/IEE, Nature, OECD, Oxford, Sage, Elsevier/Science Direct, Springer. Inclui, ainda, o conteúdo de publicações acadêmicas de acesso gratuito disponíveis via Portal: BioMed Central, Bioline International, CogPrints, arXiv, Psychology, PubMed Central, USPTO e outras.

SciELO: a Scientific Electronic Library Online - SciELO é uma biblioteca eletrônica que abrange uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros. A SciELO é o resultado de um projeto de pesquisa da FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, em parceria com a BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. A partir de 2002, o Projeto conta com o apoio do CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

WILEY INTERSCIENCE: coleção de 643 periódicos em todas as áreas do conhecimento. InterScience hosts many of the core titles their respective fields, such as the American Journal of Medical Genetics, Angewandte Chemie International Edition (published in cooperation with GDCh), Arthritis & Rheumatism, Biotechnology and Bioengineering, British Journal of Surgery, International Journal of Cancer, International Journal for Numerical Methods in Engineering, Journal of Polymer Science, Proteomics, Strategic Management Journal, and more.

APÊNDICE B – ESCALA DE QUALIDADE DE JADAD

CADA RESPOSTA POSITIVA GERA 1 PONTO NA ESCALA, QUE RESULTA NA VARIAÇÃO DE 0-5 PONTOS.

A PONTUAÇÃO MÁXIMA QUE SE PODE ALCANÇAR É 5.

É CONSIDERADA QUALIDADE POBRE QUANDO A PONTUAÇÃO É INFERIOR A 3.

1. O estudo foi descrito como randomizado?

sim

não

2. É descrito o método para gerar a seqüência da randomização e este método é adequado?

sim

não

3. O estudo foi descrito como duplo cego?

sim

não

4. Descreve se o método de mascaramento foi usado adequadamente?

sim

não

5. Foram descritas as perdas e desistências?

sim

não

APÊNDICE C - Formulários para avaliação dos critérios de inclusão

AValiação Inicial dos Estudos

Estudo: _____ Data: ___ / ___ / ___

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Tipos de estudos

O tratamento foi alocado aleatoriamente?

Sim

Não

Indeterminado

Tipos de participantes

Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

Sim

Não

Indeterminado

PARTICIPANTES	DIAGNÓSTICO

Tipos de intervenções

A intervenção é claramente definida?

Sim

Não

Indeterminado

Geração do sigilo da alocação

Categoria	Geração do sigilo da alocação
Categoria A	Critério apropriadamente descrito ou aplicado;
Categoria B	Critério não descrito e impossível de adquirir através de contato com o autor;
Categoria C	Critério impropriamente aplicado e relatado.

Geração do sigilo da alocação: A: Adequado

B: Indeterminado

C: Inadequado

2. Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

Estudo	
Métodos	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Critérios de retirada	
Participação	
Intervenção	
Desfecho	
Ocultação da alocação	

3. Formulário para coleta de dados dos estudos excluídos

Estudo	Razão para exclusão
Autor	
Autor	

CAPÍTULO II - ALIMENTOS INTEGRAIS E SUAS IMPLICAÇÕES À SAÚDE: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com as possíveis relações entre o consumo de nutrientes e a saúde humana, tem sido objeto de estudo nos últimos anos. Certificando a história, há relatos de Hipócrates 400 a.C, postulando o seguinte mandamento: "Que teu alimento seja teu remédio". Hoje, após mais de 2400 anos, essa filosofia é atual e serve de paradigma para a nova modalidade de produtos conhecidos como promotores da saúde, ou seja, os alimentos funcionais. O papel da alimentação equilibrada na manutenção da saúde continua despertando interesse na comunidade científica, que vem comprovando a atuação de certos alimentos na prevenção de doenças. Na década de 80, no Japão, foram estudados alimentos que, além de satisfazerem às necessidades nutricionais básicas, desempenhavam efeitos fisiológicos benéficos (WILDMAN, 2001).

Essa preocupação mundial também refletiu em nível nacional e em abril de 1999, o Ministério da Saúde, por intermédio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou os regulamentos técnicos para análise e comprovação de propriedades funcionais e/ou de saúde alegadas em rótulos de alimentos e para registro de alimentos com tais alegações (BRASIL, 1999). Com isso, o Brasil vem acompanhando a tendência mundial ao reconhecer a importância dos alimentos funcionais e a necessidade de regulamentação da rotulagem, para melhor informação ao consumidor (KURTZWEIL, 1998, USFDA, 1998, STAUFFER, 1999).

Contudo, a situação da saúde da população brasileira revela, por um lado, o aumento da obesidade e da incidência das doenças crônico-degenerativas, como cardiopatias, câncer e diabetes, e, por outro lado, a permanência das carências nutricionais (MONTEIRO, CONDE e POPKIN, 2004). Nesse contexto, as doenças do aparelho circulatório representam a principal causa de óbitos (32%), em todas as regiões, seguidas pelas causas externas (15%), neoplasias (15%) e doenças do aparelho respiratório (11%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Existem muitos estudos e o consenso entre o meio científico de que uma dieta rica em alimentos integrais pode reduzir o risco de doenças cardíacas, diabetes e alguns tipos de câncer. No que diz respeito às cardiopatias, atualmente é bem conhecida a influência dos hábitos de vida sobre o risco para o seu desenvolvimento. Além de fatores como sedentarismo e tabagismo, a dieta exerce importante papel nesse sentido, além de estar atrelada à prevenção de outros males como diabetes e alguns tipos de câncer (TRUSWELL, 2002).

Nos EUA o FDA (Food and Drug Administration) autorizou uma reivindicação de saúde no dia 8 de julho 1999, que permitiu companhias de alimento promover benefícios dos grãos integrais para doenças de coração e prevenção do câncer baseado em 'declarações autorizadas de um corpo científico federal, tal como o Instituto Nacional de Saúde e Centros para Controle de Doença e Prevenção, assim como da Academia Nacional de Ciências, como permitido pelo *FDA Modernization Act of 1997*.

Em fevereiro de 2002, na Europa, o JHCI (Joint Health Claims Initiative), comitê perito e o conselho publicaram seus resultados numa reivindicação de saúde, para grãos integrais e saúde de coração. Os critérios para a aprovação dessa alegação seguiram os parâmetros utilizados pelo FDA, incluindo rigorosa análise das evidências científicas existentes (RICHARDSON, 2003).

A nova pirâmide adotada oficialmente pela FDA, foi promovida pela *Harvard School of Public Health* e inclui os grãos integrais na base da pirâmide da alimentação saudável americana (USDA, 2005).

No Brasil, a pirâmide alimentar, reconhecida facilmente pelo público leigo como um guia de nutrição impresso em rótulos de alimentos e em campanhas publicitárias diversas, permanece inalterada desde março de 2001 e não faz menção aos alimentos integrais (BRASIL, 2003).

Os grãos integrais, segundo a definição da *American Association for Cereal Chemistry*, consistem da cariopse intacta, quebrada, moída ou em flocos, cujos componentes botânicos principais (endosperma, casca e gérmen) se encontram relativamente nas mesmas proporções que se encontrariam na cariopse intacta (AACC, 1999). Na fabricação de produtos integrais de panificação utiliza-se, geralmente, uma mistura de farinhas integral e refinada, visando obter um produto final com características sensoriais similares aos produtos não integrais, de acordo com a preferência e os hábitos do consumidor (SLAVIN, 1994).

Em fevereiro de 2006, o FDA iniciou uma consulta pública via internet, acerca de rotulagem de grãos integrais. Por meio de perguntas e respostas, procuram-se ajudar aos fabricantes a situar os seus produtos de acordo com algumas definições de produtos de grãos integrais e portarias de rotulagem que seja de maneira clara para os consumidores. Além do mais, fabricantes podem usar alegações de saúde relacionando grãos inteiros com um risco reduzido de doença coronária e certos cânceres na rotulagem dos seus produtos para qualificar alimentos que foram autorizados pelo FDA.

O endosperma constitui aproximadamente 83% do peso do grão e contém a maior parte de proteínas, carboidratos, ferro como também algumas vitaminas do complexo B, tais como riboflavina, niacina e a tiamina, quando comparado ao grão inteiro. A casca corresponde aproximadamente a 14,5% do peso do grão, contendo uma pequena quantidade de proteínas, grande quantidade de vitaminas do complexo B, traços de minerais e fibra alimentar. O germe corresponde a aproximadamente 2,5% do peso do grão, é o embrião da semente. Contém mínimas quantidades de proteínas, mas grande parte das vitaminas e traços de minerais. Grãos e farinhas integrais retêm a fibra intacta e possuem mais fibras alimentares por porção do que os refinados (DUFUSS & COCHRANE, 1992), os quais perdem quantidade significativa de fibra alimentar durante o beneficiamento (TROWELL & BURKITT, 1977) e elevam o índice glicêmico. Em contraste, os carboidratos dos produtos integrais são absorvidos lentamente, e influenciam a regulação dos níveis glicêmicos plasmáticos aumentando a sensação de saciedade (HALLFRISH & BEHALL, 2000, WILLET, MANSON e LIU, 2002, LIU, 2003), além de trazer benefícios para o sistema cardiovascular (TROWELL & BURKITT, 1977, KNUDSEN et al., 1990, TRUSWELL, 2002, JACOBS & GALLAHER, 2004) e imunológico (JACOBS et al., 1998, JENAB & THOMPSON, 1998, LINKO et al., 2005).

É comum, durante o processamento industrial de cereais, a remoção e descarte do farelo, germe e casca dos grãos (JENSEN, MUNCK e MARTENS, 1982), o que significa a perda da maioria das vitaminas do complexo B, minerais e fibras alimentares nos grãos refinados (ZIEGLER & GREENER, 1971). Já nos produtos enriquecidos, estes elementos são adicionados no final do processamento (ADRIAN & PETIT, 1970).

Um dos maiores problemas na utilização de grãos integrais e alimentos integrais tanto para o consumidor como para o fabricante, está na definição dos padrões de identidade dos produtos.

Para auxiliar ao consumidor, o *Whole Grains Council*, dos Estados Unidos, organização não-governamental que visa promover o consumo de alimentos integrais, criou

três diferentes selos para tais alimentos: “Integrais - Boa Fonte”, “Integrais - Excelente Fonte” e “100% Integrais - Excelente Fonte”. O *Whole Grains Council* acredita que, mediante a promoção de tal campanha, seja possível informar ao consumidor sobre a qualidade do produto quanto à concentração de grãos integrais ou de farinhas oriundas deles. Nas três categorias, o teor de integrais varia de 51% a 100%, sendo necessárias análises bromatológicas que comprovem essas proporções para a emissão do referido selo (WHOLEGRAINS COUNCIL, 2005).

No Brasil, ainda não há regulamentação a respeito do teor mínimo de farinha e/ou grãos em alimentos integrais, de forma que os encontrados no mercado podem apresentar baixas concentrações de ingredientes integrais e, conseqüentemente, teores de fibras alimentares demasiadamente baixos. Dessa forma, alguns alimentos rotulados como integrais podem não demonstrar os mesmos efeitos fisiológicos relatados na literatura, além de serem ineficazes no auxílio ao suprimento da ingestão da quantidade diária de fibras de alimentos integrais recomendada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2003).

Assim, esse trabalho objetiva relatar as evidências científicas mais importantes que respaldam os benefícios advindos do consumo de alimentos integrais. Os estudos aqui apresentados foram selecionados e divididos de acordo com suas relevâncias e apresentados conforme o tipo de doença associada (cardiovasculares, diabetes e câncer), divididos em:

- a) estudos de intervenção: ensaios clínicos controlados e randomizados;
- b) estudos de observação: estudos prospectivos e retrospectivos, incluindo estudos epidemiológicos, de coorte, casos-controle e cruzados;
- c) metanálises, revisões sistemáticas e revisões críticas; e
- d) estudos mecanísticos.

2 DOENÇAS CARDÍACAS

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a maior causa de morte são as doenças do aparelho circulatório, aproximadamente 263 mil mortes em 2001, em torno de 139 mil homens e 124 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Uma parcela significativa das doenças cardiovasculares é causada por estreitamento das artérias coronárias, que transportam o sangue até o coração. Como qualquer músculo, o coração necessita de constante suprimento de oxigênio e nutrientes, os quais são fornecidos ao miocárdio pelas artérias coronárias. Quando as artérias se tornam estreitas ou são

entupidas por depósitos de colesterol e/ou gordura, desenvolve-se a aterosclerose, que pode desencadear a doença coronária. Se o sangue arterial (rico em oxigênio) não chega suficientemente ao miocárdio, o indivíduo pode sofrer dores no peito, chamadas de angina, e, caso o suprimento de uma porção do coração seja totalmente impedido por um bloqueio total de uma artéria coronária, o indivíduo sofre um enfarte do miocárdio (NHLBI, 2005).

Segundo o *National Heart, Lung and Blood Institute* (Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue - EUA) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares é a dislipidemia, com maior ênfase para a hipercolesterolemia, ou seja, nível elevado de colesterol sanguíneo (NHLBI, 2005, SBC, 2005).

O colesterol é um álcool monoídrico, membro do grupo dos esteróis. É essencial para o homem porque faz parte da constituição das membranas celulares, sendo um importante componente das células cerebrais e nervosas. Além disso, é matéria-prima para a síntese de ácidos biliares, hormônios sexuais e vitamina D. Pode ser ingerido através da dieta (colesterol exógeno), como também sintetizado pelas células do fígado (colesterol endógeno) (QUINLAN, EVANS e GUTTERIDGE, 1994, BATLOUNI, 1997).

No sangue, o colesterol pode estar livre ou fazer parte das lipoproteínas (aglomerado de colesterol, proteínas e gorduras que circulam pelas artérias e veias). As lipoproteínas mais importantes são o LDL e o HDL (lipoproteína de alta densidade) (QUINLAN, EVANS e GUTTERIDGE, 1994, BATLOUNI, 1997).

De uma maneira geral, a lipoproteína LDL é componente importante da formação de placas (ateromas) que obstruem as artérias. Um nível muito alto dessa lipoproteína é, portanto, indesejável e deve ser controlado. A lipoproteína HDL, por sua vez, transporta o colesterol dos tecidos para o fígado, onde é reutilizado ou eliminado, tendo uma ação chamada de transporte reverso ou antiaterogênica (BATLOUNI, 1997).

Fatores de risco podem ser as causas diretas para o seu desenvolvimento ou ainda servir como indicadores atrelados à probabilidade, predição e prognóstico de sua manifestação, sendo considerado um fenômeno contínuo (SBC, 2005).

Os maiores fatores de risco para as doenças cardíacas são:

- a) idade (homens: 45 anos ou mais; mulheres: 55 anos ou mais, ou com menopausa prematura sem terapia de reposição hormonal);
- b) história familiar de doenças cardíacas precoces;
- c) tabagismo;
- d) dislipidemias;

- e) hipertensão (pressão sanguínea de 140/90 mmHg ou mais) ou uso de medicação anti-hipertensiva;
- f) níveis de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dL (0,91 mmol/L); e
- g) diabetes mellitus (EXPERT PANEL, 1993, SBC, 2005).

Somam-se a esses fatores alguns comportamentos da vida moderna, como os hábitos alimentares (principalmente dieta rica em gorduras saturadas), o sedentarismo, levando à obesidade, e o alcoolismo (SBC, 2005).

Em relação à obesidade, um estudo em 2004, que fez avaliações nos anos de 1975, 1997 e 2003, mostrou que o número de indivíduos obesos no Brasil cresceu nas últimas décadas. Comparativamente à concentração de brasileiros abaixo do peso em relação aos obesos, no ano de 1975 encontravam-se dois casos de subnutrição para um de obesidade. Em 1997 essa relação havia se invertido, observando mais de dois casos de obesidade para um de subnutrição (MONTEIRO et al., 2004).

Dados do projeto “Corações do Brasil”, um estudo epidemiológico destinado a identificar os principais fatores de risco cardiovascular e os dados de morbidade e mortalidade cardiovascular no Brasil realizado com 2.500 pessoas em 75 cidades brasileiras, mostram que 33% da população avaliada acima de 45 anos apresentou colesterol elevado, com maior incidência na Região Sul. Ainda, foram observados altos índices de colesterol em 8% da população com idade inferior a 24 anos. Esse estudo destacou que 20% dos brasileiros apresentam colesterol alto e, portanto, são indivíduos predispostos a desenvolver males cardíacos (SBC, 2005).

2.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

2.1.1 Estudos de intervenção

ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M.; PALO, C.D.; GIUGLIANO, F.; GIUGLIANO, G.; D'ÁRMIENTO, M.; D'ANDREA, F.; GIUGLIANO, D. Effect of a mediterranean style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. **JAMA**, v. 292, n. 12, p. 1440-1446, 2004.

Com o objetivo de verificar o efeito da dieta mediterrânea sobre a função endotelial e a inflamação vascular em indivíduos diagnosticados com síndrome metabólica, ESPOSITO

et al. (2001) realizaram um ensaio randomizado conduzido de junho de 2001 a janeiro de 2004 em um hospital universitário na Itália. A população total foi de 180 pacientes, dos quais 90 foram instruídos a seguir a dieta mediterrânea, aumentando diariamente o consumo de alimentos integrais, frutas, verduras, sementes oleaginosas e azeite de oliva, e 90 (grupo controle) seguiram uma dieta convencional. Foram observados: ingestão de nutrientes; condições da função endotelial como medida da pressão arterial e resposta da agregação plaquetária à L-arginina; parâmetros lipídicos e de glicose; sensibilidade à insulina; e níveis circulantes de proteína C reativa e interleucinas 6 e 18. Após dois anos, os pacientes que seguiram a dieta mediterrânea consumiram mais alimentos ricos em gorduras monoinsaturadas e poliinsaturadas e fibra alimentar, além de apresentar menor relação entre ácidos graxos Omega-6 e Omega-3. A ingestão total de frutas, vegetais e sementes oleaginosas (274 g/dia), alimentos integrais (103 g/dia) e azeite de oliva (8 g/dia) foi significativamente maior no grupo tratado. Depois de analisados os parâmetros propostos e procedidos os ajustes cabíveis, foi observado que, durante o período do estudo, 40 pacientes no grupo tratado ainda apresentavam sintomas de síndrome metabólica, contra 78 pacientes do grupo controle. O grupo reconheceu a limitação do trabalho quanto à inabilidade de determinar a influência de cada componente individual da dieta sobre os fatores de risco para a síndrome metabólica avaliados, no entanto sugerem que a dieta mediterrânea, incluindo altas quantidades de alimentos integrais, frutas, verduras, sementes e azeite de oliva, pode ser efetiva na redução da incidência de síndrome metabólica e de seus fatores de risco para doenças cardiovasculares.

2.1.2 Estudos de observação

JACOBS, D.R. Jr.; MEYER, H.E.; KUSHI, L.H.; FOLSON, A.R. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women. The Iowa women's health study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 68, p. 148-257, 1998.

Examinando a hipótese de que o consumo de alimentos integrais está associado à redução do risco de desenvolvimento de doença coronariana isquêmica (DCI), JACOBS et al. (1998), em um estudo prospectivo, avaliaram os hábitos alimentares de 34.942 pacientes. Esse grupo experimental, composto de mulheres no período de pós-menopausa livres de

doenças cardíacas e com idades entre 55 e 69 anos, respondeu a um questionário com 127 itens destinados a identificar a quantidade e a frequência do consumo de alimentos integrais e refinados durante 9 anos (1986-1995). De acordo com os dados desses formulários, as pacientes foram divididas em cinco grupos experimentais e a taxa de mortalidade por DCI foi observada. A ingestão semanal média de alimentos integrais, por todos os grupos, foi de 10,8 porções, e o pão preto e os cereais matinais representaram as maiores partes; o consumo médio desses alimentos foi de 1,5 e 22,5 porções por semana, do grupo com a mais baixa e do com a mais alta ingestão de integrais, respectivamente; os consumos mais altos foram associados a melhores níveis de educação, saúde e comportamento dietético; notou-se uma forte associação inversa entre o consumo de alimentos integrais e o risco de morte por DCI; o ajuste multivariável de risco relativo foi de 0,70 (95% de intervalo de confiança, variando entre 0,5 e 0,98); a associação do consumo de alimentos integrais com o risco de morte por DCI foi independente do consumo de alimentos refinados. Esse estudo concluiu que há associação entre uma dieta rica em alimentos integrais e menor risco de morte por DCI em mulheres na pós-menopausa que eram inicialmente livres de sinais e sintomas dessa patologia, como também identificou a influência de outros fatores dietéticos sobre a etiologia da DCI.

JACOBS, D.R. JR.; MEYER, H.E.; KUSHI, L.H.; FOLSON, A.R. Is whole-grain intake associated with reduced total and cause-specific death rates in older women? The Iowa women's health study. **A J of public Health**, v. 89, p. 322-329, 1999.

Em um estudo prospectivo destinado a elucidar o papel da ingestão de alimentos integrais sobre a redução do risco de mortalidade por diferentes doenças, JACOBS et al. (1999) analisaram os padrões dietéticos de 38.740 mulheres, com idade entre 55 e 69 anos, por meio de um questionário em que as participantes deveriam relatar seus hábitos alimentares, identificando, inclusive, o tipo de cereal consumido. Esse trabalho conduzido em Iowa, Estados Unidos, por um período de 9 anos, dividiu as participantes em cinco grupos, de acordo com suas dietas alimentares, idade, fatores de risco variados e hábitos de vida. As causas de morte foram identificadas com base em classificação internacional. A ingestão média semanal de alimentos integrais foi de 11 porções, e o pão preto e os cereais matinais foram os de maior consumo. No grupo com o menor consumo (grupo 1) a ingestão de alimentos integrais foi considerada nula, enquanto os grupos 3 e 5 (maior consumo)

demonstraram, respectivamente, a ingestão de uma a duas e de três a quatro porções diariamente; os consumidores de alimentos integrais apresentavam condições socioeconômicas melhores, bem como hábitos de vida mais saudáveis; foi encontrada uma significativa relação inversa entre o consumo de alimentos integrais e o risco de mortalidade pelas principais doenças atuais, exceto para derrame; a estimativa de redução do risco relativo para morte por doença arterial coronariana (DAC) foi de 0,82 (85% de intervalo de confiança, variando entre 0,63 e 1,06). O grupo liderado por Jacobs concluiu que, durante os 9 anos de acompanhamento, as mulheres que relataram consumir no mínimo uma porção de alimentos integrais por dia apresentaram substancial redução no risco de mortalidade, incluindo óbitos por DAC e DCI, quando comparadas àquelas que não tinham esse hábito; no entanto, os pesquisadores reconheceram a limitação do questionário aplicado no que diz respeito à identificação de alimentos integrais e refinados.

LIU, S.; STAMPFER, M.J.; HU, F.B.; GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E.; MANSON, J.; HENNEKENS, C.H. Wholegrain consumption and risk of coronary heart disease: results from the nurses' health study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 70, p. 412-419, 1999.

LIU et al. (1999), publicaram os resultados de um estudo realizado nos EUA, por 10 anos, destinado a correlacionar a elevada ingestão de alimentos integrais à redução do risco de desenvolvimento de DAC em mulheres. Nesse estudo prospectivo, realizado com a participação de 75.524 mulheres com idade entre 38 e 63 anos isentas de diagnóstico de diabetes, angina, infarto do miocárdio, derrame ou outros males cardíacos, os hábitos alimentares foram identificados por meio de um questionário semiquantitativo, de metodologia validada. Contendo 126 perguntas, essa ferramenta listou, entre os alimentos integrais, pão, cereais matinais, germe de trigo, arroz integral e farelo. Um dos parâmetros utilizados para avaliar o risco de desenvolvimento de DAC foi a sua incidência, fatal ou não, durante o período da pesquisa, incluindo infarto do miocárdio não fatal. Os grupos experimentais foram divididos conforme suas características de dieta, tabagismo, alcoolismo, sedentarismo e massa corpórea. Divididas em cinco grupos, da menor à maior ingestão de alimentos integrais, as participantes do grupo 1 (menor consumo) não demonstraram o consumo de alimentos integrais, com média inferior a uma porção diária, enquanto as do grupo 5 ingeriram, em média, 3 porções diárias; as mulheres do grupo 5 apresentavam comportamento mais saudável do que as dos grupos de 1 a 4. O estudo evidenciou uma forte

relação inversa entre o consumo de alimentos integrais e o risco de desenvolvimento de DAC; o ajuste da redução do risco relativo para a sua manifestação foi de 0,74 (95% de intervalo de confiança, variando entre 0,58 e 0,94) para o grupo 5, comparado ao grupo 1. Os pesquisadores concluíram existir uma significativa relação inversa entre o consumo de alimentos integrais e o risco de desenvolvimento de DAC e ressaltaram a relevância do questionário utilizado, declarando-o como altamente acurado, no entanto observaram que os efeitos protetores observados são derivados de diferentes fontes de alimentos, em que os alimentos integrais representam boa parcela.

LIU, S.; MANSON, J.E.; STAMPFER, M.J.; REXRODE, K.M.; HU, F.B.; RIMM, E.B.; WILLET, W.C. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study. **JAMA**, v. 248, n. 12, p. 1534-1540, 2000.

Objetivando examinar a hipótese de que o alto consumo de alimentos integrais reduz o risco de derrame isquêmico em mulheres, LIU et al. (2000) publicaram, como parte do estudo acima apresentado, a associação da alta ingestão de alimentos integrais e menor risco de derrame isquêmico. Essa observação foi conclusiva e independente de fatores de risco conhecidos para doenças cardíacas.

JACOBS, D.R. JR., MEYER, H.E.; SOLVOLL, K. Reduced mortality among whole grain bread eaters in men and women in the Norwegian County study. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 55, p. 137-143, 2001.

Na Noruega, JACOBS et al. (2001) estudaram a diminuição das taxas de mortalidade por doenças cardíacas entre indivíduos consumidores de pães brancos e integrais. Nesse estudo de coorte 16.933 homens e 16.915 mulheres, com idade entre 35 e 56 anos, livres de doenças cardiovasculares, foram observados por períodos de 11 a 17 anos. Os hábitos alimentares foram identificados por meio de um questionário composto de 66 itens, focando a ingestão de pães, carne, peixe, leite e gordura. Uma tabela específica para pães integrais foi formulada e adicionada ao questionário-base. Os participantes foram divididos em 5 grupos, conforme o consumo de pães integrais em ordem crescente (1 a 5). O consumo médio de

pães integrais relatados pelos participantes dos sexos masculino e feminino foi, respectivamente, de 6,3 e 3,9 fatias diárias; os consumidores de pães integrais demonstravam hábitos mais saudáveis do que os não-consumidores. Comparando-se o grupo 5 (maior consumo) ao grupo 1 (menor consumo), a redução do risco relativo foi de 0,76 (95% de intervalo de confiança, variando de 0,56 a 1,02). Os pesquisadores concluíram que a taxa de mortalidade, por diferentes doenças, dos noruegueses saudáveis e consumidores de pães integrais foi reduzida; a associação mais significativa foi entre a maior ingestão de pães integrais e o risco reduzido de mortalidade por doenças cardíacas, no entanto ressaltam que a falta de informações a respeito do consumo de frutas e vegetais foi um fator limitante considerável.

MCKEOWN, N.M.; MEIGS, J.B.; LIU, S.; WILSON, P.W.F.; JACQUES, P.F. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 390-398, 2002.

Em um estudo cruzado de 2.941 indivíduos, avaliados quanto à ingestão de alimentos integrais e a manifestação de marcadores metabólicos de risco para diferentes doenças, MCKEOWN et al. (2002) observaram que o consumo de alimentos integrais está inversamente associado ao índice de massa corpórea (IMC), grandeza da circunferência abdominal, índices de colesterol total e LDL, e concentração de insulina em jejum. Não foram encontradas diferenças significativas entre os consumidores, independentemente da quantidade consumida, de alimentos refinados quanto a esses parâmetros. O grupo concluiu que a ingestão de alta quantidade de porções de alimentos integrais pode reduzir o risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares.

MOZAFFARIAN, D.; KUMANYIKA, S.K.; LEMAITRE, R.N.; OLSON, J.L.; BURKE, G.L.; SISCOVICK, D.S. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the

risk of cardiovascular disease in elderly individuals. **JAMA**, v. 289, n. 13, p. 1659-1666, 2003.

A partir de um questionário destinado a identificar o consumo de cereais, frutas e vegetais em 3.588 indivíduos acima de 65 anos durante 11 anos (1989 a 2000), MOZAFFARIAN et al. (2003) observaram a influência do consumo de fibras alimentares sobre a incidência de doenças cardiovasculares em idosos. Foi determinada a ingestão de fibras alimentares provenientes de frutas, verduras e fontes de cereais (incluindo alimentos integrais e farelo). Após realizados os ajustes cabíveis (tabagismo, atividades físicas, idade, sexo, educação, diabetes, consumo de álcool), verificou-se que o consumo de fibras alimentares (grupo 5) advindas de cereais está atrelado à redução de 21% no risco de incidência de doenças cardiovasculares (quando em comparação ao grupo 1). A mesma relação não foi observada quanto à ingestão de fibras alimentares presentes em frutas e verduras.

STEFFEN, L.M.; JACOBS, D.R. Jr.; STEVENS, J.; SHAHAR, E.; CARITHERS, T.; FOLSOM, A.R. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, p. 383-390, 2003.

As relações do consumo de alimentos integrais, alimentos refinados, frutas e verduras com o risco de mortalidade e incidência de DAC e derrame isquêmico foram estudadas no estudo de coorte do Risco de Aterosclerose em Comunidades (*Atherosclerosis Risk in Communities cohort*). Nesse estudo participaram 15.792 indivíduos, de idade entre 45 e 64 anos, durante 11 anos. Por meio de um questionário de hábitos alimentares, o grupo observou que o consumo de alimentos integrais era inversamente proporcional às taxas de mortalidade total e de incidência de DAC. Em relação à ingestão de frutas e verduras, semelhante relação foi observada entre os indivíduos afro-americanos, porém o mesmo não

ocorreu entre a população branca. O risco de derrame isquêmico não foi significativamente atrelado à dieta rica em alimentos integrais, alimentos refinados, frutas e verduras. Com isso, os pesquisadores sugeriram o efeito benéfico do consumo de alimentos integrais e frutas e verduras sobre o risco de incidência de DAC e a taxa de mortalidade total, sem encontrar indicações de benefícios sobre o risco de derrame isquêmico.

ERKKILA, A.T.; HERRINGTON, D.M.; MOZAFFARIAN, D.; LICHTENSTEIN, A.H. Cereal fiber and whole-grain intake are associated with reduced progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. **Am. Heart J.**, v. 150, p. 94-101, 2005.

Estudando 229 mulheres no período pós-menopausa diagnosticadas com DAC quanto ao consumo de fibra alimentar e alimentos integrais, ERKKILA et al. (2005) realizaram exames angiográficos nessas pacientes objetivando verificar a associação entre a ingestão de alimentos integrais e fibras alimentares e a progressão da aterosclerose coronariana. Comparativamente aos grupos com baixo consumo de alimentos integrais e fibras alimentares, a ingestão superior a seis porções semanais de alimentos integrais foi associada à redução na progressão de aterosclerose coronária em mulheres no período pós-menopausa diagnosticadas previamente com DAC.

2.1.3 Metanálises e revisões críticas

ANDERSON, J.W.; HANNA, T.J.; PENG, X.; KRYSCIO, R.J. Whole grain foods and heart disease risk. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 19, p. 291S-299S, 2000.

ANDERSON et al. (2000) realizaram uma revisão sistemática da literatura dos últimos 20 anos objetivando avaliar a associação entre o consumo de fibras alimentares e a incidência de DAC, além de examinar a consistência e a significância das evidências que relacionam os alimentos integrais e a DAC. Durante o período de 1966-1999, 29 estudos foram publicados atrelados à questão da fibra alimentar, no entanto apenas três abordavam especificamente o consumo de alimentos integrais, além de um quarto, que se relacionava à

ingestão de pães integrais. De acordo com rigorosos critérios, foram selecionados, no total, 12 publicações a serem trabalhadas estatisticamente na metanálise. Para a avaliação dos dados, foram observadas a incidência e a mortalidade por DAC. Após os ajustes estatísticos cabíveis, os dados demonstraram forte relação inversa entre o consumo de alimentos integrais e pães integrais e o risco de manifestação e morte por DAC. Para as 12 populações dos estudos de coorte incluídas no trabalho, os indivíduos com maior consumo de alimentos integrais apresentaram um risco relativo ajustado para DAC de 0,74 (95% CI, 0,64-0,84), demonstrando diminuição de 26% no risco de desenvolvimento e morte por esse mal, quando comparados às populações com baixa ingestão de alimentos integrais. Esses estudos também sugeriram que o consumo de três porções de alimentos integrais diárias pode desempenhar um importante efeito cardioprotetor. Por fim, os autores concluem que o consumo de alimentos integrais e de fibras alimentares apresentou uma forte associação de proteção sobre os problemas relacionados à DAC.

TRUSWELL, A.S. Cereal grains and coronary heart disease. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 56, p. 1-14, 2002.

Em 2002, TRUSWELL publicou uma revisão crítica abordando a relação entre o consumo de cereais e a incidência de mortes por DAC. Nesse trabalho foram incluídos estudos publicados entre 1969 e 1990, que examinaram a relação entre a ingestão de fibra alimentar de trigo e o colesterol plasmático. Os estudos publicados entre 1963 e 1994, que observaram a relação entre fibra alimentar de aveia e colesterol plasmático, e os estudos prospectivos de coorte publicados entre 1996 e 2001, que relacionaram grãos de cereais à DAC, além de avaliar dados de um único estudo clínico randomizado realizado por 2 anos, examinaram o efeito do aumento na ingestão de fibra alimentar de cereais sobre a reincidência de DAC. Essa revisão incluiu alguns dos estudos epidemiológicos de observação (coorte) apresentados acima. Truswell (2002) cruzou os dados de cinco grandes estudos de coorte realizados nos EUA, Finlândia e Noruega, os quais se referiam a observações sobre mais de 98 mil indivíduos homens e 109 mil mulheres. Todos esses trabalhos demonstraram que os indivíduos que consumiam quantidade relativamente alta de alimentos integrais apresentaram baixas taxas de manifestação de DAC. O autor concluiu que o efeito protetor não parecia ser devido à diminuição dos níveis de colesterol plasmático. Parte dos benefícios sobre o sistema cardiovascular pode estar relacionada ao ácido fólico

e/ou a vitamina E e/ou ao efeito sobre as respostas à glicose e insulina e/ou a fatores hemostáticos. A partir das evidências disponíveis, nenhum desses efeitos pode ser identificado como único responsável pela proteção contra a DAC, sendo mais provável que os alimentos integrais desempenhem diversas atividades protetoras sinérgicas. Com isso, TRUSWELL (2002) concluiu que é válido fazer alegações de saúde que relacionem o consumo de alimentos integrais e a redução do risco de desenvolvimento de DAC.

ANDERSON, J.W. Whole grains protect against atherosclerotic cardiovascular disease. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 62, p. 135-142, 2003.

Analisando a literatura em relação à ingestão de alimentos integrais e à incidência de doença cardiovascular aterosclerótica, ANDERSON (2003) selecionou criteriosamente 13 estudos e realizou uma metanálise. Nesse estudo o autor observou que o consumo de alimentos integrais parece exercer maior efeito benéfico sobre o sistema cardiovascular do que o consumo de frutas e verduras. A proteção associada à ingestão de alimentos integrais é estatisticamente idêntica àquela proveniente das fibras alimentares. Além disso, Anderson (2003) apresentou os dados resultantes do cruzamento de diferentes estudos sobre fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, como anormalidade nos níveis de colesterol LDL, hipercolesterolemia, baixos níveis de colesterol HDL, hipertensão, diabetes, obesidade, resistência à insulina, baixos níveis de antioxidantes plasmáticos, hiperhomocisteinemia, reatividade vascular alterada e estado inflamatório aumentado, entre outros fatores. A partir dessas observações, foi concluído que os alimentos integrais encontram-se entre as opções de alimentação mais saudáveis e que são ricos em fibra alimentar e compostos fitoquímicos, apresentando grande variedade de efeitos fisiológicos positivos. Além disso, foi sugerido que o consumo de três porções diárias de alimentos integrais está relacionado à proteção contra o desenvolvimento de DAC e diabetes, o que sustenta as alegações aprovadas nos EUA e na Europa.

3 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus é uma doença crônica que se caracteriza por uma elevada taxa de glicose (açúcar) no sangue e por uma falta parcial ou total de insulina. Essa doença é bastante freqüente na população idosa, mas pouco diagnosticada e tratada nessa idade. A grande maioria dos diabéticos tem mais de 45 anos, e no Brasil existem em torno de 5 milhões deles. O aumento da diabetes no envelhecimento se deve, principalmente, à obesidade e à falta de atividade física, a um maior consumo de carboidratos (massas, pães, batatas) e também ao uso de remédios como corticóides. Os sintomas, quando aparecem, são aumento da sede (polidipsia), aumento da fome (polifagia), excesso de urina (poliúria), cansaço, fraqueza e perda de peso, confusão mental aguda, incontinência urinária, infecções freqüentes, dificuldade de cicatrização de feridas, formigamento, dormências, dores nas mãos e pernas e diminuição da visão. Entre as complicações da diabetes estão pressão alta, taxas de colesterol alto ou glicose sangüínea elevada, o que leva a um quadro que vai desde coma até alterações circulatórias que podem prejudicar a cicatrização de lesões nas extremidades, por isso é muito importante o cuidado com os pés no diabético. Os rins também podem ser atingidos pela diabetes e merecem atenção permanente. Por outro lado, a hipoglicemia é uma complicação importante e relativamente freqüente da doença diabetes e têm relação com o excesso de exercícios físicos, infecções, poucas refeições durante o dia, vômitos, diarréias e consumo de bebidas alcoólicas (MINELLI et al., 2003, SBGG, 2005).

Existem alguns tipos de diabetes mellitus. O mais comum no idoso é o tipo II e seu tratamento é feito com dieta, exercícios e remédios via oral. O tipo I é mais comum em jovens e necessita de tratamento com insulina. O diabetes do tipo I aparece como resultado de uma destruição por engano das células β produtoras de insulina, pois o organismo as considera corpos estranhos. Esse fenômeno é chamado de resposta auto-imune. Esse tipo de reação também ocorre em outras doenças, como esclerose múltipla, lúpus e doenças da tireóide. Os pesquisadores não sabem exatamente por que isso acontece. Na doença diabetes, porém, encontram-se vários fatores que parecem estar ligados à diabetes do tipo I. Entre eles, incluem-se a genética, os auto-anticorpos, os vírus, o leite de vaca e os radicais livres do oxigênio. Sabe-se que a diabetes do tipo II possui um fator hereditário maior que a do tipo I. Além disso, há uma grande relação da doença com a obesidade e com o sedentarismo. Estima-se que 60% a 90% dos portadores da doença sejam obesos. A incidência da doença é maior após os 40 anos. Uma de suas peculiaridades é a contínua produção de insulina pelo pâncreas. O problema está na incapacidade de absorção das células musculares e adiposas.

Por muitas razões suas células não conseguem metabolizar a glicose suficiente da corrente sanguínea. Essa é uma anomalia chamada de “resistência insulínica”. A diabetes do tipo II é cerca de 8 a 10 vezes mais comum que a do tipo I e pode responder ao tratamento com dieta e exercícios físicos. Outras vezes vai necessitar de medicamentos orais e, por fim, a combinação destes com a insulina. Durante a gravidez também pode ocorrer a diabetes gestacional, que pode persistir ou desaparecer depois do parto. Existem outros tipos de diabetes além do tipo I, tipo II e gestacional, mas esses ocorrem com menor frequência e estão descritos a seguir.

Diabetes secundária ao aumento de função das glândulas endócrinas: em determinadas doenças glandulares, quando ocorre aumento de função, a ação da insulina é de alguma maneira dificultada ou prejudicada, desenvolvendo a diabetes em pessoas predispostas; renal (doença de Cushing); e hipófise (acromegalia ou gigantismo). Também pode aparecer na presença de tumores do sistema nervoso simpático (feocromocitoma) e de células alfa do pâncreas (glucagonoma).

Diabetes secundário a doenças pancreáticas: nesse grupo, a doença diabetes ocorre mais frequentemente naqueles com antecedentes familiares do tipo II. Retirada cirúrgica de 75% do pâncreas; pancreatite crônica (inflamação geralmente causada pelo alcoolismo crônico); destruição pancreática por depósito de ferro (hemocromatose), extremamente rara. Nesses casos, a diabetes está associada à diarreia com perda de gordura nas fezes, pois o pâncreas afetado extensamente também não produz enzimas digestivas suficientes.

Resistência congênita ou adquirida à insulina: a produção de insulina está aumentada, porém com ação ineficaz por causa da diminuição ou defeito de receptores celulares (encaixes para insulina), em tecido gorduroso, músculo, etc. Essas anormalidades, quando congênitas, podem ser defeitos dos receptores de insulina, presença de anticorpos anti-receptores.

Diabetes associada a poliendocrinopatias auto-imunes: são casos em que existem anticorpos anticélulas de ilhotas pancreáticas produtoras de insulina (tipo I). Desses, 20% apresentam anticorpos contra tireóide e (menos frequentemente) anticorpos contra a supra-renal, mucosa do estômago, músculos e glândulas salivares, além da ocorrência de vitiligo, alopecia (intensa queda de cabelos), hepatite crônica, candidíase, etc.

Diabetes associada à desnutrição e fibrocalculoso: ocorre em jovens de países tropicais com baixa ingestão protéica, freqüentemente associada a alimentos que contêm cianetos, como a mandioca amarga. Essa associação pode causar dano pancreático, com destruição das ilhotas e diminuição da produção de insulina.

Diabetes relacionadas à anormalidade da insulina (insulinopatias): a produção da insulina está aumentada, porém com alteração de sua estrutura molecular, não sendo, portanto, eficaz. Aplicando-se insulina, controla-se a diabetes.

Diabetes do tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*): o LADA caracteriza-se pelo surgimento tardio da doença diabetes mellitus do tipo I e atinge entre 2% e 12% dos casos, ou seja, 1,4 milhão de pessoas no Brasil. Também conhecido como diabetes do tipo 1.5 (Type one-and-a-half), o LADA costuma ser confundido com a doença diabetes do tipo II. A maior incidência concentra-se em pacientes entre 35 e 60 anos, magros e com cetose. O seu diagnóstico é feito pelo teste do anticorpo GAD. Atualmente, não há um consenso na literatura médica para o tratamento do LADA. A manutenção do controle de glicemia é o principal objetivo do tratamento do portador da doença diabetes do tipo LADA. Um aspecto que deve ser levado em conta refere-se à progressão lenta para a insulino-dependência, assim como um risco maior de complicações cardiovasculares para esses pacientes (SBD, 2005).

Valores de glicemia para o diagnóstico de diabetes segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes:

a.Normal: glicemia de jejum entre 70 mg/dl e 99 mg/dl e inferior a 140 mg/dl duas horas após sobrecarga de glicose.

b.Intolerância à glicose: glicemia de jejum entre 100 mg/dl a 125 mg/dl.

c.Diabetes: duas amostras colhidas em dias diferentes com resultado igual ou acima de 126 mg/dl, ou quando a glicemia aleatória (feita a qualquer hora) estiver igual ou acima de 200 mg/dl na presença de sintomas.

d.Teste de tolerância à glicose: aos 120 minutos iguais ou acima de 200 mg/dl.

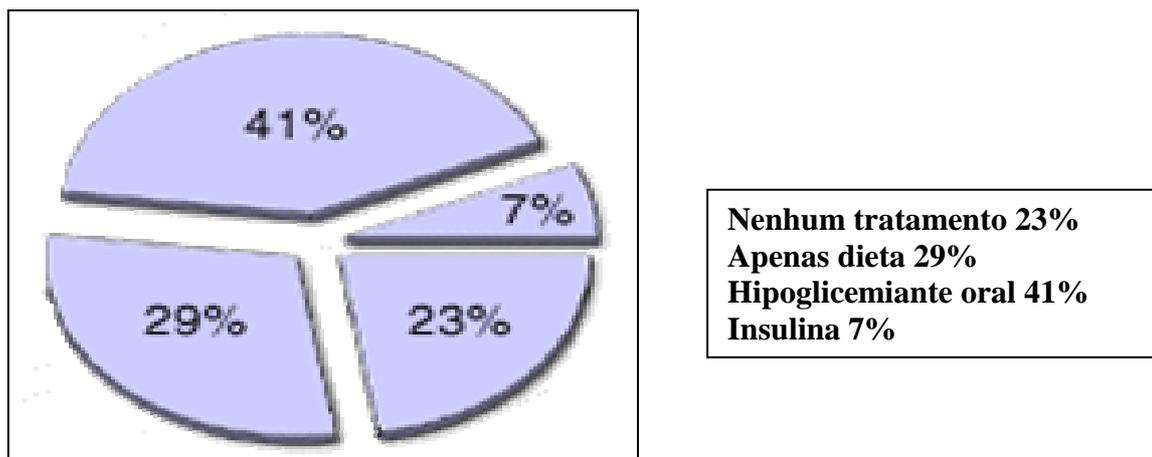


Figura 1 - Pacientes diabéticos previamente diagnosticados na população brasileira de 30 a 69 anos segundo o tipo de tratamento.

Fonte: SBD (2005)

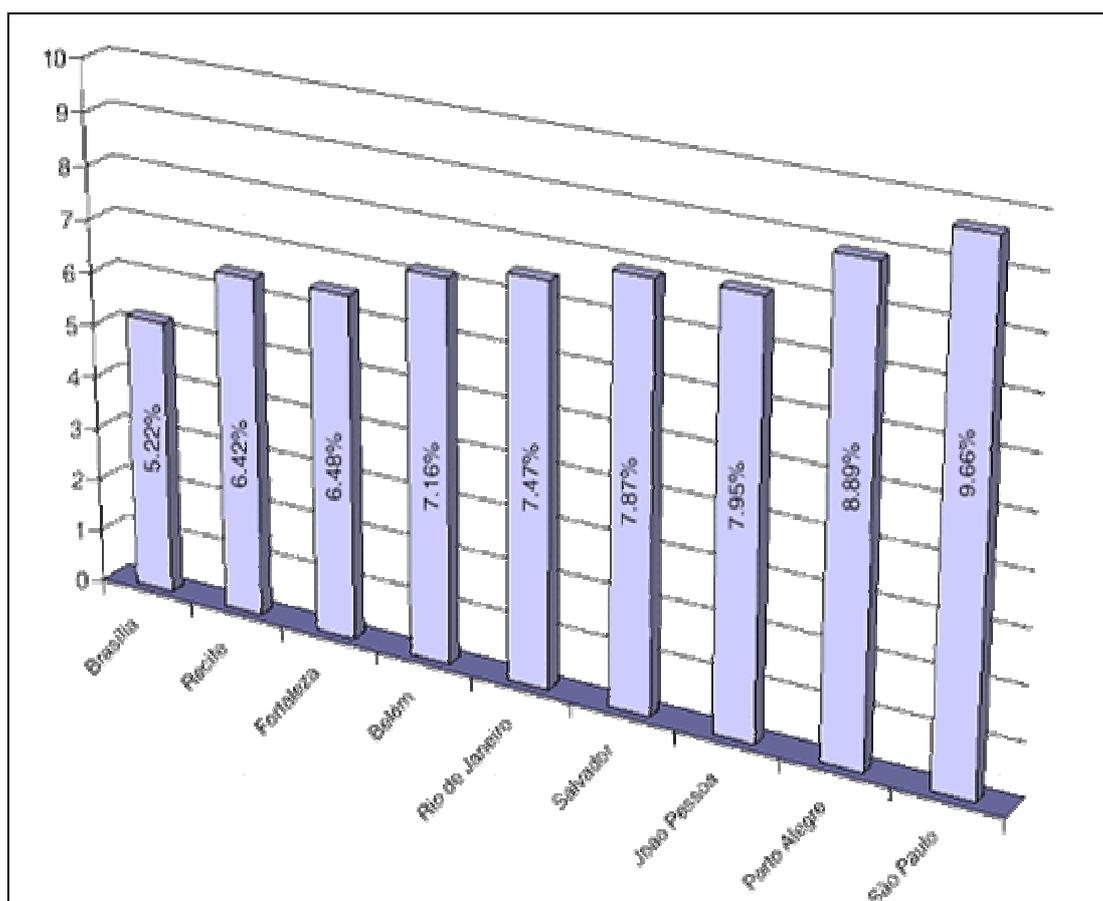


Figura 2 - Prevalência da Diabetes Mellitus no Brasil na população de 30 a 69 anos em nove capitais brasileiras.

Fonte: SBD (2005)

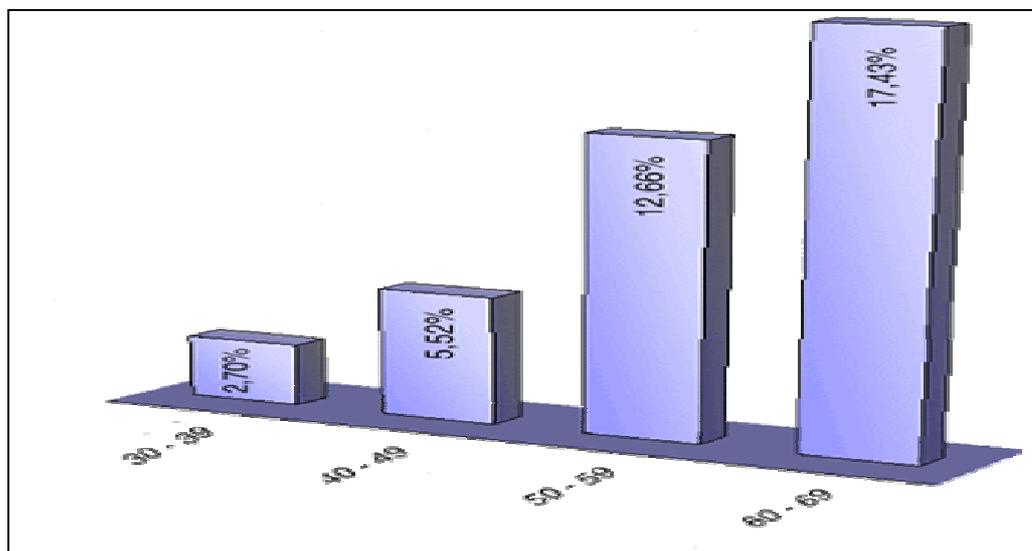


Figura 3 - Prevalência da Diabetes Mellitus, por grupo etário, na população brasileira de 30 a 69 anos.

Fonte: SBD (2005)

3.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1.1 Estudos de intervenção

CHIDUM E.E.; RISHA K. Carbohydrate-induced hypertriglyceridaemia among West Indian diabetic & non diabetic subjects after ingestion of three local carbohydrate foods. **Indian J. Méd. Res.**, v. 121, p. 23-31, 2005.

Esse estudo sugere que o elo entre o risco cardiovascular da diabetes mellitus do tipo II está relacionado com a hiperglicemia pós-prandial e níveis aumentados de LDH. Nesse estudo determinou-se qual dos três alimentos populares de carboidrato tem o potencial mais alto de níveis crescentes de triglicérides pós-prandiais em pacientes diabéticos do tipo II e em pacientes não diabéticos. Os pacientes foram estudados em três ocasiões diferentes, por sete dias. Em cada dia de estudo, índices antropométricos foram medidos, coletou-se sangue antes da ingestão dos alimentos e depois dela, quando consumiram pão, raízes ou arroz dentro de 10 min, além de água ingerida à vontade. Subseqüentemente, 7 ml de amostras de

sangue venoso foram coletados em 60, 90, 120 e 150 min para determinações de insulina, glicose e de lipídios. Os resultados obtidos mostraram que indivíduos diabéticos e não diabéticos tiveram índice semelhante de massa corpórea, insulina, triglicérides totais e LDL antes da ingestão dos alimentos sugeridos. O aumento de triglicérides depois da ingestão dos alimentos era ligeiramente alto com pão e baixo com arroz, independentemente do estado do diabético.

PEREIRA, M.A.; JACOBS JR, D.R.; PINS, J.J.; RAATZ, S.K.; GROSS, M.D.; SLAVIN, J.L.; SEAQUIST, E.R. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 75, p. 848-855, 2002.

Os autores testaram a hipótese de que o consumo de grãos integrais melhora a sensibilidade da insulina em adultos obesos. Essa pesquisa controlada comparou a sensibilidade de insulina entre dietas (55% de carboidrato, 30% de gordura), incluindo de 6 a 10 porções de cereais, pão, arroz, massas, bolinhos, bolachas e lanches ou grãos refinados. A insulina era 10% mais baixa durante o consumo do grão integral do que durante o consumo da dieta de grão refinado. A sensibilidade da insulina pode ser um mecanismo importante nos alimentos integrais por reduzir o risco da diabetes do tipo II e de doenças do coração.

3.1.2 Estudos de observação

LIU, S. Whole-grain foods, dietary fiber, and type II diabetes: searching for a kernel of truth. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 77, p. 527-529, 2003.

BURKITT & TROWELL, no livro *Refined Carbohydrate Foods and Disease-Some Implications of Dietary Fibre*, atribuíram diferenças drásticas entre padrões de doenças na África, Inglaterra e América do Norte. Eles observaram que nativos africanos que se alimentavam com uma dieta baseada em plantas apresentavam menor propensão para desenvolver doenças coronárias, diabetes e câncer quando comparado com os ocidentais. Os resultados desses estudos deram início aos estudos de investigação da propriedade protetora dos grãos integrais, já sendo em muitos países sugerida uma dieta contendo grãos integrais. Segundo LIU (2003), MONTONEN et al. adicionam evidências ao estudo de BURKITT e

TROWELL ligando um consumo maior de fibra e alimentos de grãos integrais a um risco menor de desenvolver diabetes do tipo II. Uma relação semelhante também foi achada para o consumo de fibras de cereal, mas não para o consumo de fibras de verduras e frutas. Esses resultados estão em acordo com resultados obtidos de vários estudos potenciais de coorte de homens ou mulheres nos Estados Unidos. Quando os dados desses estudos de coorte são juntados, a estimativa de risco relativo é 0,70 (95% CI: 0,64, 0,76; 0,63). Várias informações selecionadas aleatoriamente de alimentos fornecem algumas explicações causais, podendo ligar o consumo de alimentos integrais a uma ação metabólica favorável, incluindo respostas menores de glicose e insulina, perfis melhorados de lipídio no soro e diminuição da tensão oxidativa. Alimentos integrais são uma fonte de fibra. Nas paredes da célula da planta constituem-se as matrizes complexas dentro das quais muitos compostos de bioativos coexistem, além de polissacarídeo, vitaminas, minerais e outros compostos que, sós ou em combinação, proporcionam benefícios significativos à saúde. Já os grãos processados apresentam três componentes definidos: o endosperma (camada rígida de meio), o farelo (camada exterior grosseira) e o germe (camada interior do embrião). Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* especifica que produtos integrais devem conter 51% de grãos integrais/peso.

LIU, S.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; HU, F.B.; ROSNER, B.; COLDITZ, G. Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, p. 920-927, 2003.

O controle de peso é uma meta importante para muitos adultos nos EUA. Apesar de o público ter consciência dos riscos para a saúde associados com a obesidade, relatórios recentes dos Centros para Controle de Doença e Prevenção indicam que o predomínio de obesidade nos Estados Unidos continua a aumentar. Num estudo de coorte, 74.091 mulheres nos EUA, com idade entre 38 e 63 anos, foram estudadas de 1984 a 1996. Seus hábitos dietéticos foram avaliados em 1984, 1986, 1990 e 1994, com questionários de frequência alimentar. Foi calculado peso de média, índice de massa corporal (BMI em kg/m²), mudanças em longo prazo de peso e a relação de desenvolver obesidade de acordo com a mudança dietética. Mulheres que consumiram grãos integrais (pão escuro, cereais integrais, pipoca, aveia cozida, germe de trigo, arroz, farelo e outros grãos) pesaram menos que as

mulheres que consumiram grãos refinados (doces e bolos ou sobremesas, pão branco, massas, bolo inglês, bolinhos ou biscoitos, cereais de grão refinado, arroz branco, panquecas ou waffles e pizza). O ganho de peso esteve inversamente associado com o consumo de fibra, o que indicou a importância de produtos integrais no controle de peso.

FUNG T.T.; STAMPFER, M.J.; MANSON, J.E.; REXRODE, K.M.; WILLETT, W.C.; HU, F.B. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. **Original Contributions, Stroke**, v. 35, p. 2014-2019, 2004.

Usando informação dietética coletada em 1984 de 71.768 mulheres de 38 a 63 anos sem história de doença cardiovascular ou para diabetes, os autores identificaram dois padrões dietéticos importantes: prudente e ocidental. O padrão prudente foi caracterizado por maior consumo de frutas, verduras, legumes, peixes e grãos integrais, ao passo que o padrão ocidental, por ingestão de carnes processadas vermelhas, grãos refinados e sobremesas doces. Durante 14 anos de estudo, identificaram 791 casos de isquemia. Os dados sugerem que um padrão dietético caracterizado por um consumo maior de carnes processadas vermelhas, grãos refinados e sobremesas doces podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares e diabetes, ao passo que uma dieta mais alta em frutas e verduras, peixes e grãos inteiros pode proteger contra o desenvolvimento dessas doenças.

MONTONEN, J.; KNEKT, P.; JÄRVINEN, R.; AROMAA, A.; REUNANEN, A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 77, p. 622-629, 2003.

MONTONEN et al. (2003) objetivaram estudar a relação entre o consumo de grãos integrais e a incidência da diabetes do tipo II. O projeto era um estudo de coorte de 2.286 homens e 2.030 mulheres com idade de 40 a 69 anos sem diagnóstico da diabetes. Os dados de consumo de alimentos foram feitos de 1966 a 1972 com base em uma entrevista dietética. Durante uma continuação de 10 anos, a diabetes do tipo II foi incidente em 54 homens e em 102 mulheres. O consumo de grãos integrais foi associado com um risco reduzido da diabetes do tipo II. O consumo de fibra também foi associado com um risco reduzido de diabetes do tipo II. Uma associação inversa entre consumo de grãos integrais e o risco de

desenvolver a diabetes do tipo II foi comprovada. A obesidade e um nível baixo de atividade física são fatores bem potentes de riscos para o tipo II da diabetes. Fibra é um nutriente que pode fornecer proteção contra a doença. O efeito benéfico de fibra solúvel pode ser mediado pela absorção lenta e digestão de carboidratos, que levam a uma exigência reduzida para insulina. Fibra insolúvel encurta o trânsito intestinal, o que, portanto, permite um tempo menor para os carboidratos serem absorvidos.

FUNG, T.T.; HU, F.B.; PEREIRA, M.A.; LIU, S.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 535-540, 2002.

Certos componentes dietéticos podem apresentar um papel positivo na prevenção da diabetes do tipo II. FUNG et al. (2002) examinaram potencialmente as associações entre o consumo de grão refinado e o risco de desenvolver diabetes do tipo II num estudo com 42.898 homens sem história de diabetes ou doença cardiovascular em 1986. Foram determinados 1.197 casos da diabetes do tipo II. Em homens, uma dieta com grãos integrais é associada com um risco reduzido da diabetes do tipo II. Os esforços devem ser feitos no sentido de substituir grãos refinados por alimentos integrais.

MCKEOWN, N.M.; MEIGS, J.B.; LIU, S.; WILSON, P.W.F.; JACQUES, P.F. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 390-398, 2002.

A influência de grãos integrais na doença cardiovascular pode ser mediada por múltiplos caminhos, como a redução de lipídios no sangue e da pressão arterial, e uma melhora em controle da glicose sanguínea. O objetivo foi examinar a associação entre dietas ricas em alimentos refinados. O consumo de grãos integrais também foi avaliado. Determinou-se que a associação entre o consumo de alimentos integrais e insulina era inversa, principalmente entre participantes muito pesados, ou seja, o maior consumo de grãos integrais reduziu o risco de doenças.

3.1.3 Revisões Críticas

MINELLI, L.; NONINO, A.B.; SALMAZO, J.C. et al. *Diabetes mellitus and cutaneous affections*. **An. Bras. Dermatol.**, v. 78, n. 6, p. 735-747, Nov./Dec. 2003. ISSN 0365-0596.

Os diabéticos apresentam peculiaridades que os tornam suscetíveis a dermatoses por vezes infrequentes em não-diabéticos. Muitas de suas doenças necessitam diagnóstico rápido e tratamento imediato, para que sejam evitadas complicações ocasionalmente graves ou mesmo fatais. Os portadores da diabetes mellitus são, em geral, reconhecidos como pacientes mais vulneráveis a uma série de complicações de natureza metabólica e/ou de origem infecciosa, como os processos bacterianos, fúngicos e virais. Somam-se as implicações próprias da doença, que incluem alterações vasculares e neurológicas, que muitas vezes contribuem para agravar as condições clínicas vigentes. Os pés são alvo da convergência de praticamente todas as complicações crônicas a que o diabético está sujeito, em função do potencial elevado de produzir incapacitação. Um grande número de amputações das extremidades inferiores de diabéticos ocorre, e estima-se que mais da metade delas poderia ser evitada mediante cuidados apropriados com os pés.

JENKINS, D.J.A.; KENDALL, C.W.C.; MARCHIE, A.; JENKINS, A.L.; AUGUSTIN, L.S.A.; LUDWIG, D.S.; BARNARD, N.D.; ANDERSON, J.W. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78 (suppl), p. 610S-616S, 2003.

Grãos integrais e legumes podem ter um índice glicêmico baixo. Dietas de índice glicêmico baixo atraíram a atenção em termos da prevenção e do tratamento de diabetes, com efeitos benéficos em lipídios do sangue. Componentes com baixo índice glicêmico encontrados em uma dieta vegetariana podem ser outra faceta potencialmente útil de alimentos na prevenção e tratamento da diabetes do tipo II. Esses componentes da dieta vegetariana, portanto, podem ter o potencial para efeitos semelhantes de diminuição da absorção de carboidrato. Há razão para se acreditar que dietas vegetarianas teriam vantagens no tratamento da diabetes do tipo II. Não obstante, o uso de cereais integrais ou

tradicionalmente processados e legumes foram associados com o controle glicêmico. Estudos de coorte indicaram que o consumo integral reduz o risco da diabetes do tipo II e de doença cardiovascular. Além disso, nozes (amêndoas), fibras viscosas (fibras de aveia e cevada), proteínas de soja, que podem ser parte da dieta vegetariana, reduzem lipídios do soro. Em combinação, esses componentes alimentares podem ter um impacto muito significativo no controle da doença cardiovascular, uma das complicações importantes da diabetes. Também, substituir proteína animal por soja ou outras proteínas vegetais também pode diminuir a hiperfiltração renal, proteinúria e risco de desenvolver doença renal decorrente da diabetes do tipo II.

3.1.4 Estudos mecanísticos

WILLETT, W.; MANSON, J.; LIU, S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76(suppl), p. 274S-280S, 2002.

A hiperglicemia leva à perda de função pancreática, o que pode resultar em intolerância à glicose e um estado irrevogável da diabetes. O mecanismo para esse evento não está inteiramente claro e não foi definido plenamente se essa perda de resultados pancreáticos de função, principalmente de secreção excessiva de insulina (*ie*, esgotamento de célula) e toxicidade das células por causa de hiperglicemia. Não obstante, uma dieta que produz concentrações mais altas de glicose no sangue e exigência maior de insulina aumentaria o risco da diabetes do tipo II. Por definição, o índice glicêmico dos carboidratos, que são alimentos que produzem concentrações altas de glicose sanguínea e exigência aumentada de insulina, pode contribuir como um risco a mais para a diabetes do tipo II. A resposta individual a uma carga dada de carboidrato é influenciada pelo grau de resistência subjacente de insulina, que é determinado principalmente pelo grau de adipose, atividade física, genética e outros aspectos da dieta. Assim, é esperado que os efeitos metabólicos adversos de alimentos de índice glicêmico alto seriam exacerbados em pessoas muito pesadas ou geneticamente suscetíveis e sedentárias.

HALLFRISCH, J.; BEHALL, K.M. Mechanisms of the effects of grains on insulin and glucose responses. **Journal of the American College of Nutrition.**, v. 19, n. 3, p. 320S-325S, 2000.

O consumo de grãos pode controlar ou melhorar a tolerância de glicose e reduzir a resistência de insulina. A incapacidade do corpo para manter níveis normais de glicose ou exigir níveis excessivos de insulina foi chamada de intolerância à glicose, tolerância prejudicada de glicose e resistência à insulina. Essas condições são associadas com obesidade e podem ser passos preliminares na progressão da diabetes mellitus. Embora dietas recomendem o consumo de três porções de grãos integrais por dia, o consumo médio nos Estados Unidos é menor que uma porção diária. Há um número de mecanismos pelos quais os grãos integrais podem melhorar o metabolismo de glicose e prevenir a progressão de tolerância e resistência de insulina. Esses mecanismos são relacionados às propriedades físicas da estrutura dos grãos. A composição do grão inclui o tamanho de partícula, quantia e tipo de fibra, viscosidade, amilose e o conteúdo de amilopectina que afeta o metabolismo de carboidratos de grãos. O consumo crescente de grãos na população pode resultar em metabolismo melhorado de glicose e redução do risco de desenvolver a diabetes do tipo II. Alimentos integrais são benéficos por reduzir a resistência de insulina e melhorar a tolerância à glicose. A forma, a quantia e o método de cozinhar esses alimentos assim como as características de saúde, idade e gênero do grupo estudado são fatores importantes na eficácia dos alimentos em alterar essas respostas.

4 CÂNCER COLORRETAL

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a distribuição de mortes por cânceres pelo mundo não é homogênea. O câncer é a segunda causa principal de óbito no planeta, sendo responsável por mais de 60 milhões de mortes anualmente. Para o período de 1960 a 2000, os dados mostram um aumento de 15% para 25% de mortalidade por câncer nos países desenvolvidos. Já nos países em desenvolvimento, observam-se taxas menores e crescentes, que alcançaram 6% em 1985 e 9% em 1997, com uma expectativa de aumentar de 5,4 milhões, em 2000, para 9,3 milhões, em 2020, o número de casos de acordo com projeções populacionais. No Brasil, anualmente, cerca de cem mil indivíduos vão a óbito por causa do

câncer, com uma pequena prevalência do sexo masculino (WHO, 2002, RIBEIRO et al., 2003, GARÓFOLO et al., 2004).

De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: cigarro pode causar câncer de pulmão, exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, alguns vírus podem causar leucemia. Outros estão em estudo, tais como alguns componentes dos alimentos que ingerimos, e muitos são ainda completamente desconhecidos. O envelhecimento do indivíduo aumenta a suscetibilidade das células à transformação maligna. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer, explica em parte o porquê de o câncer ser mais freqüente nesses indivíduos. Os fatores de riscos ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores atuam alterando a estrutura genética (DNA) das células. O surgimento do câncer depende da intensidade e da duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer. Por exemplo, o risco de uma pessoa desenvolver câncer de pulmão é diretamente proporcional ao número de cigarros fumados por dia e ao número de anos que ela vem fumando (RIBEIRO et al., 2003, INCA, 2004).

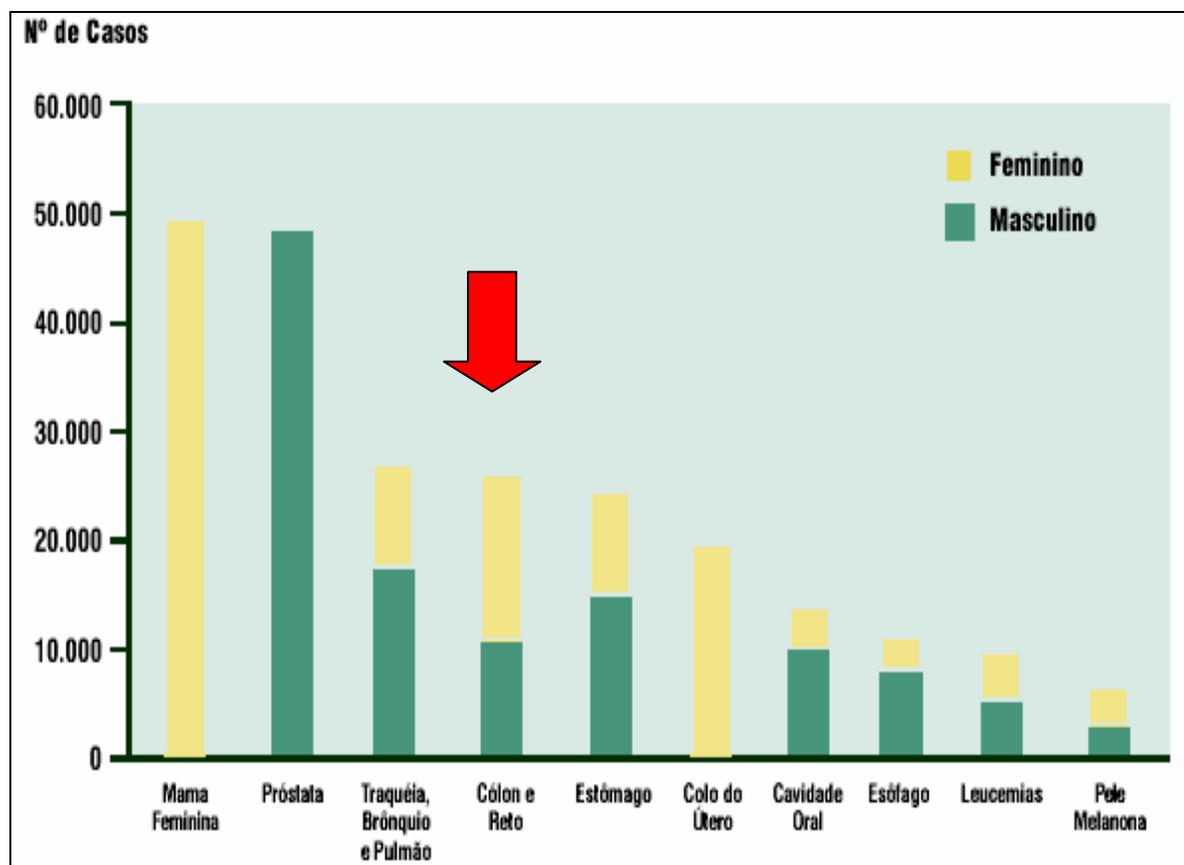
O câncer colorretal (CCR) é o quarto câncer mais comum no mundo, com aproximadamente 783 mil novos casos diagnosticados somente até 1990, e o número de novos casos de CCR mundial aumentou rapidamente desde 1975 (calcularam então ser 500 mil) e afeta homens e mulheres igualmente. No entanto, a incidência de CCR não é comumente distribuída. Por exemplo, em países ocidentalizados (América do Norte e América do Sul, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia), a incidência de CCR em homens é de 12,6% e em mulheres é de 14,1%, ao passo que o CCR em países em desenvolvimento representa 7,7% e 7,9% de todos os casos em homens e mulheres, respectivamente. É calculado que aproximadamente 394 mil mortes ocorrem anualmente devido ao CCR, câncer que aparece como a segunda e a terceira causa de morte por câncer nos EUA e nos países da União Européia, respectivamente. No entanto, sua etiologia não é completamente entendida. Os resultados de estudos sugerem que fatores ambientais e estilo de vida ocidental explicam a maioria de casos de CCR e foi calculado que até 90% de CCR nos EUA podem ser atribuídos à dieta. A incidência de CCR é diretamente associada à idade. Quando diagnosticado antes de 40 anos de idade, é bem possível a causa ser genética. Três de cada quatro casos de CCR ocorrem na região do cólon. Quando o CCR é diagnosticado numa etapa precoce, a sobrevivência é de 90% (AHMED, 2004).

Tabela 1 - Estimativas para o ano 2006 do número de casos novos de câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos		
	Masculino	Feminino	Total
Mama Feminina	-	48.930	48.930
Traquéia, Brônquio e Pulmão	17.850	9.320	27.170
Estômago	14.970	8.230	23.200
Colo do Útero	-	19.260	19.260
Próstata	47.280	-	47.280
Cólon e Reto	11.390	13.970	25.360
Esôfago	7.970	2.610	10.580
Leucemias	5.330	4.220	9.550
Cavidade Oral	10.060	3.410	13.470
Pele Melanoma	2.710	3.050	5.760
Outras Localizações	61.530	63.320	124.850
Subtotal	179.090	176.320	355.410
Pele não Melanoma	55.480	61.160	116.640
Todas as Neoplasias	234.570	237.480	472.050

Fonte: INCA (2005)

Tabela 2 - Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2006, exceto pele não melanoma, na população brasileira



Fonte: INCA (2005)

4.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1.1 Estudos de intervenção

LEVI, F.; PASCHE, C.; LA VECCHIA, C.; LUCCHINI, F.; FRANCESCHI S. Food groups and colorectal cancer risk. **British Journal of Câncer**, v. 79, n. 7-8, p. 1283-1287, 1999.

A maioria dos estudos que relacionam dieta e CCR considera o papel de nutrientes, tal como gordura, fibras, folato e cálcio, ácido ascórbico, carotenóides e outras vitaminas antioxidantes ou fitoestrógenos. É relevante, portanto, considerar fatores dietéticos em carcinogênese de CCR em itens individuais de alimentos. A informação em alimentos

também pode ser útil em relação a recomendações preventivas. Foram avaliados 223 pacientes (142 homens, 81 mulheres), dos quais 119 com incidência de câncer de cólon e 104 com câncer retal, os quais constavam no Registro de Câncer. Casos-controle eram 491 (211 homens, 280 mulheres). Associações significativas foram observadas para grão refinado e carne vermelha, carne de porco e carne processada, e álcool. Proteções significativas para grãos integrais, crus e verduras cozidas, frutas, café e alho foram observadas.

WITTE, J.S.; LONGNECKER, M.P.; BIRD, C.L.; LEE, E.R.; FRANKL, H.D.; HAILE, R.W. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. **Am. J. Epidemiol.**, v. 144, n. 11, p. 1015-1025, 1996.

Estudos prévios sugerem a diminuição de risco de CCR com maior ingestão de verduras, frutas e grãos. Poucos estudos, no entanto, examinaram esses fatores em relação à ocorrência de pólipos. Foram estudados dados de 488 casos-controle para avaliar as associações de verduras, frutas e grãos com pólipos. As pessoas estudadas eram californianas do Sul (50 a 74 anos de idade) que fizeram uma sigmoidoscopia entre 1991 e 1993. Freqüente consumo de verduras, frutas e grãos foi associado com diminuição de pólipos. Os autores também acharam associações inversas para verduras devido a carotenóide, vitamina C, alho e tofu (ou grãos de soja).

STEPHEN, J.D.O.; MARK, K.; GREG, ESPITALIER-NOEL.; PETER O. Rarity of colon cancer in Africans is associated with low animal product consumption, not fiber. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 5, p. 1373-1380, 1999.

Os autores investigaram se a raridade de CCR em africanos (predomínio, da doença <1:100.000) poderia ser explicada por fatores dietéticos que reduziriam o risco da doença, e se ocorriam diferenças na fermentação colônica. Concluíram que o predomínio baixo de CCR em africanos não pode ser explicado por fator “protetor” dietético tal como fibra, cálcio, vitaminas e ácido fólico, mas pode ser influenciado pela ausência de fatores “agressivos”, tal como excesso de proteína animal e gordura, e por diferenças na fermentação colônica bacteriana.

4.1.2 Estudos de observação

JACOBS, D.R.; PEREIRA, M.A.; MEYER, K.A.; KUSHI, L.H. Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: The Iowa Women's Health Study. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 3, p. 326s-330s, 2000.

JACOBS et al. (2000) avaliaram 11.040 mulheres no período de pós-menopausa que consumiam fibras em proporções diferentes e grãos refinados, no período entre 1986 e 1997. Mulheres que consumiram grãos integrais e fibras apresentaram índice de mortalidade de 17% menor em relação às que consumiam grãos refinados. Para os autores, a fibra integral é um nutriente rico e confere benefícios à saúde que podem resultar em aumento da longevidade, enquanto fibra refinada de grão é considerada nutriente pobre e não oferece proteção. Estudos que informaram as associações entre ingestão de fibra de grão e morbidez ou mortalidade podem ser limitados por não diferenciar as fontes de fibra. Os estudos futuros devem distinguir fibra total de grãos refinados; devem diferenciar grãos inteiros de refinados e comprovar a recomendação do consumo do grão inteiro.

LARSSON, S.C.; GIOVANNUCCI, E.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60000 women. **British Journal Of Câncer**, v. 92, n. 9, p. 1803-1807, 2005.

LARSON et al. (2005) examinaram potencialmente a associação entre consumo integral e risco de CCR. Um total de 61.433 mulheres, que apresentaram uma ligação com o Registro Sueco de Câncer, preencheram um questionário de frequência de alimentos no período de 1987 a 1990. Oitocentos e cinco casos de incidência de CCR foram identificados. Consumo alto de grãos integrais foi associado com um risco mais baixo de CCR. Os resultados sugerem que esse consumo alto de grãos integrais diminuiu o risco de câncer de cólon em mulheres.

NEVES, F.J. **Mortalidade por câncer de colon e reto e perfil de consumo alimentar em capitais brasileiras**. 2002. 113 f. Dissertação(Mestrado)- Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, São Paulo, 2002.

As taxas de mortalidade padronizadas por câncer de cólon e reto apresentaram importantes diferenças regionais e entre as capitais brasileiras. Foi realizado um estudo observacional ecológico da mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras, correlacionando-a com o consumo alimentar pregresso de itens selecionados da dieta. Todas as regiões apresentaram uma tendência de incremento das taxas de mortalidade padronizadas por câncer de cólon e reto no período de 1980 a 1997. O maior percentual médio anual de variação foi observado na Região Centro-Oeste (3,62%). O sexo masculino apresentou taxas de mortalidade padronizadas por câncer de cólon e reto mais elevadas do que o feminino nas capitais das Regiões Sul e Sudeste. A análise isolada do câncer de cólon e reto mostrou um comportamento semelhante, com magnitudes de taxas mais elevadas, nas capitais das regiões Sul e Sudeste, e uma tendência de incremento dessas taxas em todas as regiões. As taxas de mortalidade padronizadas de câncer de cólon apresentaram maior magnitude que as de reto na maioria das capitais, assim como um maior percentual de incremento médio anual. Foram selecionadas as taxas de mortalidade padronizadas por câncer de cólon e reto em conjunto, em ambos os sexos, no triênio 1995–1997. Essas taxas foram obtidas do primeiro estudo e utilizadas como variável dependente. Foi utilizado para obtenção de dados sobre o consumo de alimentos o Estudo Nacional da Despesa Familiar (ENDEF), executado em 1974/75 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As dez cidades com dados disponíveis no ENDEF para obtenção do perfil alimentar são: Porto Alegre, Curitiba, São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Distrito Federal, Belém, Salvador, Fortaleza e Recife. O perfil alimentar das cidades selecionadas foi caracterizado com base no consumo dos diferentes alimentos ou grupos de alimentos da dieta, que têm sido relacionados, na literatura, direta ou inversamente, com a neoplasia de cólon. Porto Alegre apresentou o maior consumo de calorias e cereais. Nas demais capitais das Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste também se observou um consumo elevado; um consumo abaixo da média do ENDEF (1986,30 calorias e 81,11/kg de cereais/ano) foi observado nas capitais do Norte e Nordeste. Com um padrão diferente do observado para os demais grupos de alimentos, o consumo de tubérculos foi

mais elevado em Belém, acompanhado por Recife e Salvador. As capitais do Sudeste e Centro-Oeste apresentaram um consumo abaixo da média do ENDEF, tendo o Distrito Federal apresentado um consumo cerca de três vezes menor do que o observado em Belém. As leguminosas apresentaram um maior consumo em Fortaleza, seguido pelo Distrito Federal, que apresentou valores muito próximos do Rio de Janeiro e São Paulo. As demais capitais apresentaram um consumo abaixo da média. A diferença entre o maior e o menor consumo das leguminosas foi de 2,3 vezes. A distribuição do consumo de legumes mostrou um padrão bastante diferenciado entre as capitais, sendo de até 3,6 vezes a diferença entre o menor consumo observado, em Fortaleza, e o maior consumo, em São Paulo. As capitais das Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentaram um consumo acima da média; e o Norte e o Nordeste, abaixo. Já o consumo de frutas não apresentou um gradiente tão diferenciado entre as capitais das regiões brasileiras. O maior consumo foi observado em São Paulo, seguido pelo Rio de Janeiro e Recife.

4.1.3 Revisões críticas e metanálise

SLAVIN, J.L. Whole grain and human health. **Nutrition Research Reviews**, v. 17, p. 99-110, 2004.

Estudos epidemiológicos sugerem que a ingestão de grão integral é protetora contra câncer, diabetes e obesidade. Estudos publicados sobre alimentação integral informam melhoras em biomarcadores sanguíneos, tal como perda de peso, diminuição de lipídios e proteção antioxidante. O aspecto de saúde em relação aos grãos integrais é de tempo sabido. Hipócrates, o pai de medicina, reconheceu que o pão integral era importante para a saúde. Mais recentemente, médicos e cientistas têm recomendado grãos integrais. As Diretrizes Dietéticas para americanos (Departamento dos Estados Unidos de Agricultura, 2000) estabeleceram uma diretriz separada para grãos com ênfase particular em comer mais alimentos de grãos integrais. É recomendado que ao menos três porções ou metade dos grãos consumidos diariamente sejam integrais.

AHMED, F.E. Effect of diet, life style, and other environmental/chemopreventive factors on colorectal cancer development, and assessment of the risks. **J. Environ. Sci. Health. C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.**, v. 22, n. 2 p. 1-57, 2004.

Foi realizada uma revisão que apresenta uma avaliação experimental, *in vitro*, e estudos em humanos associando-se fatores terapêuticos do ambiente com risco de CCR. Os estilos de vida corresponderam a um aumento maior no risco do CCR, como o consumo de uma dieta rica em gordura e calorias, álcool e tabaco, e baixo consumo de verduras, frutas e fibras, o que se referiu como sendo uma “dieta ocidental”, assim como estilo sedentário (sem exercício). Esse tipo de estilo de vida também foi associado com outras doenças crônicas (outros cânceres, obesidade, dislipidemia, diabetes, hipertensão). Há evidência de que a fibra protege contra adenomas colorretais e carcinomas. O cálcio, vitamina D, folato e algumas vitaminas antioxidantes e minerais (tocoferol e selênio) têm efeitos protetores contra o CCR. Além disso, exercício diário de 30 minutos resulta numa diminuição significativa do risco de desenvolver essa neoplasia. O uso de estrógeno (terapia de substituição de hormônio), substancialmente, reduz o risco de CCR em mulheres na pós-menopausa. O relacionamento entre fibras e CCR também foi investigado em estudos animais. Fibras insolúveis reduzem o tempo de trânsito intestinal e aumentam o bolo fecal, o que reduz a exposição da mucosa a carcinógenos potenciais ou promotores de tumor. Fibras insolúveis, em grande parte, resistem à fermentação, sendo mais protetoras contra câncer de cólon em modelos animais e em seres humanos.

YOUNG, G.P.; HU, Y.; LE, L.R.K.; NYSKOHUS, L. Dietary fibre and colorectal cancer: A model for environment - gene interactions. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 49, n. 6, p. 571-584, 2005.

Fatores ambientais são claramente associados com risco para CCR. YOUNG et al. (2005) realizaram uma pesquisa para avaliar os efeitos da ingestão de fibras e o impacto sobre o CCR. A evidência indica que tipos de fibras diferentes criam condições diversas em regiões diferentes do intestino. Os dados de modelos animais mostram que a fibra insolúvel tem aspecto protetor. No entanto, evidências de estudos em humanos não são coerentes, especialmente considerando os estudos de intervenção. Esses estudos foram baseados em biomarcadores de formação de câncer, para medida de um efeito. A característica molecular

biológica do CCR é revisada num esforço para identificar como a ingestão de fibra regula a oncogênese. Enquanto vários mecanismos podem explicar a proteção, os resultados de fermentação e, especialmente, produção de ácido butírico fornecem exemplos de instabilidade genômica. A ativação da apoptose e a apreensão do ciclo celular parecem ser os mecanismos que capacitariam a correção de acontecimentos genômicos que guiam a oncogênese. No entanto, parece prudente consumir mais de 30 g de fibra por dia e incluir uma fonte de alimentos de fibra insolúvel.

ANGELIS, R.C. Novos conceitos em nutrição. **Arq. Gastroenterol.**, v. 38, n. 4, p.269-271, 2001.

A respeito do elo dieta/saúde, discutem-se os efeitos fisiológicos de alguns alimentos na redução de riscos de doenças degenerativas tais como enfermidades cardiovasculares e certos tipos de câncer. O novo conceito de alimentos funcionais com efeitos protetores e preventivos é apresentado com alguns exemplos estudados cientificamente: há a proteção de osteoporose, através de fitoestrógenos da soja, os aspectos protetores do azeite de oliva e as interferências do método de extração do azeite. Sumarizam-se algumas condutas gerais para se obterem os nutrientes adequados suficientes para uma dieta saudável, protetora e preventiva. As evidências epidemiológicas continuamente oferecem recomendações para que as pessoas aumentem o consumo de frutas e verduras como medida preventiva para reduzir os riscos de diversas doenças degenerativas. Existem altíssimas correlações de efeitos benéficos de nutrientes essenciais, ou não, que podem modificar processos celulares, com efeitos fisiológicos protetores. Muitos compostos encontrados nos alimentos são responsáveis pelos efeitos benéficos observados em indivíduos que os consomem.

JACOBS, JR. D.R.; MARQUART, L.; SLAVIN J.; KUSHI, L.H. Whole grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. **Nutrition and Cancer**, v. 30, n. 2, p. 85-89, 1998.

Esse estudo foi realizado com 40 casos-controle, avaliando-se cânceres colorretal, gástrico e endometrial relacionados ao consumo de grãos integrais. Existem evidências de que é confirmada a hipótese de proteção para vários cânceres quando consumido o grão

integral. Os cânceres com presença hormonal (estrógeno) como endometrial, de ovário e de mama parecem ser menos freqüentes quando há consumo de grãos integrais. Quanto ao câncer gástrico, parece que componentes nitrosos que predispõem esse tipo de câncer são neutralizados quando consumido o grão integral. Linfomas e sarcomas parecem também ser menos freqüentes.

5 CONCLUSÃO

O objetivo principal deste documento foi apresentar os aspectos benéficos dos alimentos integrais à saúde humana. Uma revisão a respeito dos aspectos legais relacionados aos alimentos integrais em outros países foi incluída para demonstrar a importância de parâmetros atrelados ao tema, em que destaca a exigência de haver, no mínimo, 51% de ingredientes integrais em produtos assim rotulados.

Para comprovar as propriedades de saúde dos alimentos integrais, relacionando esses alimentos à redução dos riscos de desenvolvimento de doenças cardíacas, diabetes e câncer colorretal, realizaram uma descrição e uma análise crítica de estudos clínicos, epidemiológicos, metanálises e mecanísticos, selecionados conforme suas relevâncias científicas.

No Brasil, essa alegação pode contribuir para a padronização e o aumento do consumo de alimentos integrais, beneficiando o consumidor quanto à redução dos riscos de manifestação de doenças cardíacas, diabetes e câncer colorretal, além de minimizar os custos do sistema de saúde pública.

Este foi o documento apresentado na íntegra à ANVISA e registrado na Biblioteca Nacional do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRIAN, J.; PETIT, L. Vitamins of cereals and their evolution during technology treatment. **Ann. Nutr. Alimentos integraisment.**, v. 24, p. 131-168, 1970.

ANDERSON, J.W. Whole grains protect against atherosclerotic cardiovascular disease. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 62, p. 135-142, 2003.

AHMED, F.E. Effect of Diet, Life Style, and Other Environmental/Chemopreventive Factors on Colorectal Cancer Development, and Assessment of the Risks. **J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.**, C22, n. 2, p. 1-57, 2004.

ANDERSON, J.W.; HANNA, T.J.; PENG, X.; KRYSCIO, R.J. Whole Grain Foods and Heart Disease Risk. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 19, p. 291S-299S, 2000.

ANGELIS, R.C. Novos conceitos em nutrição. **Arq. Gastroenterol.**, v. 38, n. 4, p.269-271, out./dez. 2001.

BATLOUNI, M. Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronariana. **Arq. Brasil. Cardiol.**, v. 69, n. 1, p. 1-16, 1997.

BRASIL. Portaria n. 398, de 30 de abril de 1999. Regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos integraismentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 3 maio 1999.

BRASIL. Resolução RDC n. 360, de 23 de dezembro de 2003. Regulamento Técnico sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos integraismentos Embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 26 dez. 2003.

CHIDUM, E.E.; RISHA, K. Carbohydrate-induced hypertriglyceridaemia among West Indian diabetic & non diabetic subjects after ingestion of three local carbohydrate foods. **Indian J. Med. Res.**, n. 121, p. 23-31, Jan. 2005.

DUFUSS, C.M.; COCHRANE, M.P. Grain structure and composition. **Biotechnol. Agric.**, v. 5, p. 291-317, 1992.

ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M.; PALO, C.D.; GIUGLIANO, F.; GIUGLIANO, G.; D'ÁRMIENTO, M.; D'ANDREA, F.; GIUGLIANO, D. Effect of a Mediterranean Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. **J.A.M.A.**, v. 292, n. 12, p. 1440-1446, 2004.

ERKKILA, A.T.; HERRINGTON, D.M.; MOZAFFARIAN, D.; LICHTENSTEIN, A.H. Cereal fiber and whole-grain intake are associated with reduced progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. **Am. Heart J.**, v. 150, p. 94-101, 2005.

EXPERT PANEL on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Summary of the second report of the National Cholesterol Education

Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). **J. Am. Med. Assoc.**, v. 269, n. 23, p. 3015-3023, 1993.

FUNG, T.T.; HU, F.B.; PEREIRA, M.A.; LIU, S.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.76, p.535-40, 2002.

FUNG, T.T.; STAMPFER, M.J.; MANSON, J.E.; REXRODE, K.M.; WILLETT, W.C.; HU, F.B. Prospective Study of Major Dietary Patterns and Stroke Risk in Women. **Original Contributions, Stroke.**, v. 35, p. 2014-2019, 2004.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C.V.; CAMARGO, K.G.; BARROS, M.E.; SILVA, S.R.J.; TADDEI, J.A.A.C.; SIGULEM, D.M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr.**, v. 17, n. 4, p. 491-505, out./dez. 2004.

HALLFRISCH, J.; BEHALL, K.M. Mechanisms of the Effects of Grains on Insulin and Glucose Responses. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 3, p. 320S-325S, 2000.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2004. ISBN 85-7318-097-8.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2005.

JACOBS, D.R. Jr.; MEYER, H.E.; KUSHI, L.H.; FOLSON, A.R. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 68, p. 148-257, 1998.

JACOBS, D.R.; MARQUART, L.; SLAVIN, J.; KUSHI, L.H. Whole grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. **Nutr. Cancer**, v. 30, p. 86-96, 1998.

JACOBS, D.R.JR.; MEYER, H.E.; KUSHI, L.H.; FOLSON, A.R. Is whole-grain intake associated with reduced total and cause-specific death rates in older women? The Iowa Women's Health Study. **A. J. of public Health.**, v. 89, p. 322-329, 1999.

JACOBS, D.R.; PEREIRA, M.A.; MEYER, K.A.; KUSHI, L.H. Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortalimentos integraisty in older women: The Iowa Women's Health Study. **Journal of the American College of Nutrition.**, v. 19, n. 3, p. 326s-330s Suppl. S, June 2000.

JACOBS, D.R.JR.; MEYER, H.E.; SOLVOLL, K. Reduced mortalimentos integraisty among wholegrain bread eaters in men and women in the Norwegian County Study. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 55, p. 137-143, 2001.

JACOBS, D.R.JR.; GALLAHER, D.D. Whole grain intake and cardiovascular disease: a review. **Curr. Atheroscler. Rep.**, v. 6, p. 415-23, 2004.

JACOBS, D.R.JR.; MEYER, H.E.; SOLVOLL, K. Consumption of whole grain foods and chronic disease. **T. Laeg.**, v. 20, n. 124, p. 1399-401, 2004.

- JENAB, M.; THOMPSON, L.U. The influence of phytic acid in wheat bran on early biomarkers of colon carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 19, p. 1087-1092, 1998.
- JENKINS, D.J.A.; KENDALL, C.W.C.; MARCHIE, A.; JENKINS, A.L.; AUGUSTIN, L.S.A.; LUDWIG, D.S.; BARNARD, N.D.; ANDERSON, J.W. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78 (suppl), p. 610S-6S, 2003.
- JENSEN, S.A.; MUNCK, L.; MARTENS, H. The botanical constituents of wheat and wheat milling fractions. **Cereal Chem.**, n. 59, p. 477-484, 1982.
- KNUDSEN, K.E.; HANSEN, I.; JENSEN, B.B.; OSTERGARD, K. Physiological implications of wheat and oat dietary fiber. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 270, p. 135-150, 1990.
- KURTZWEIL, P. Staking a claim to good health – FDA and Science stand behind health claims on foods. **FDA Consumer Magazine**, nov-dez, 1998.
- LARSSON, S.C.; GIOVANNUCCI, E.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60 000 women. **British Journal Of Cancer**, v.92, n.9, p.1803-1807, May 9 2005.
- LEVI, F.; PASCHE, C.; LA VECCHIA, C.; LUCCHINI, F.; FRANCESCHI, S. Food groups and colorectal cancer risk. **British Journal of Cancer**, v.79, n.7-8. p. 1283-1287, Mar 1999.
- LINKO, A.M.; JUNTUNEN, K.S.; MYKKANEN, H.M.; ADLERCREUTZ, H. Whole-grain rye bread consumption by women correlates with plasma alkylresorcinols and increases their concentration compared with low-fiber wheat bread. **J. of Nutr.**, v. 135, n. 3, p. 580-583, 2005.
- LIU, S. Whole-grain foods, dietary fiber, and type 2 diabetes: searching for a kernel of truth. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 77, p. 527-259, 2003.
- LIU, S.; STAMPFER, M.J.; HU, F.B.; GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E.; MANSON, J.; HENNEKENS, C.H. Wholegrain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 70, p. 412-419, 1999.
- LIU, S.; MANSON, J.E.; STAMPFER, M.J.; REXRODE, K.M.; HU, F.B.; RIMM, E.B.; WILLET, W.C. Whole Grain Consumption and Risk of Ischemic Stroke in Women. A Prospective Study. **J.A.M.A**, v. 248, n. 12, p. 1534-1540, 2000.
- LIU, S.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; HU, F.B.; ROSNER, B.; COLDITZ, G. Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.78, p.920 -7, 2003.
- MARQUART, L.; WIEMER, K.L.; JONES, J.M.; JACOB, B. Whole grain health claims in the USA and other efforts to increase whole-grain consumption. **Proc. Nutr. S.**, v. 62, p. 151-160, 2003.
- MCKEOWN, N.M.; MEIGS, J.B.; LIU, S.; WILSON, P.W.F.; JACQUES, P.F. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 390-398, 2002.

MINELLI, L.; NONINO, A.B.; SALMAZO, J. C.; NEME, L.; MARCONDES, M. Diabetes mellitus and cutaneous affections. **An. Bras. Dermatol.**, vol.78, n.6, p.735-747, Nov./Dec. 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em:
<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?Idb2003/c04.def>>. Acesso em: 19 Setembro 2005.

MONTEIRO, C.A.; CONDE, W.L.; POPKIN, B.M. The Burden of Disease From Undernutrition and Overnutrition in Countries Undergoing Rapid Nutrition Transition: a view from Brazil. **Am. J. Public Health.**, v. 94, p. 433-434, 2004.

MONTONEN, J.; KNEKT, P.; JÄRVINEN, R.; AROMAA, A.; REUNANEN, A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.77, p. 622–9, 2003.

MOZAFFARIAN, D.; KUMANYIKA, S.K.; LEMAITRE, R.N.; OLSON, J.L.; BURKE, G.L.; SISCOVICK, D.S. Cereal, Fruit, and Vegetable Fiber Intake and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Individuals. **J.A.M.A.**, v. 289, n. 13, p. 1659-1666, 2003.

NEVES, F.J. **Mortalimentos integraisidade por câncer de colon e reto e perfil de consumo alimentos integraismentar em capitais brasileiras**. 2002. 113 f. Dissertação(Mestrado)- Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, São Paulo, 2002.

NHLBI (NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE) – National Institutes of Health. **Coronary Heart Disease**. Disponível em: <http://rover.nhlbi.nih.gov/>. Acesso em 18 Outubro 2005.

PAPE, S.M.; KRACOV, D.A.; SPOKES, J.J.; BOGGS, P. General Mills Inc. Whole Grain Foods Authoritative Statement Claim Notification. Washington, USA: **Food and Drug Administration**, 1999.

PEREIRA, M.A.; JACOBS JR, D.R.; PINS, J.J.; RAATZ, S.K.; GROSS, M.D.; SLAVIN, J.L.; SEAQUIST, E.R. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.75, p. 848–855, 2002.

QUILAN, G.J.; EVANS, T.W.; GUTTERIDGE, J.M.C. Linoleic acid and protein thiol changes suggestive of oxidative damage in the plasma of patients with adult respiratory distress syndrome. **Free Rad. Res. Commun.**, v. 20, p. 199-306, 1994.

RIBEIRO, L.R.; SALVADORI, D.M.F.; MARQUES, E.K. **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Ed. ULBRA, 2003. 356 p.

RICHARDSON, D.P. Wholegrain health claims in Europe. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 62, p. 161-169, 2003.

SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia). **Doenças Cardíacas no Brasil**. Disponível em: <<http://www.cardiol.br>>. Acesso em: 17 Outubro 2005.

SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia). **Projeto Corações do Brasil**. Disponível em: <<http://www.cardiol.br>>. Acesso em: 19 Novembro 2005.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diabetes Mellitus**. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br>>. Acesso em: 21 de novembro de 2005.

SBGG - Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. **Diabetes Mellitus**. Disponível em: <http://www.sbgg.org.br/publico/artigos/diabetes.htm> >. Acesso em: 21 de novembro de 2005.

SLAVIN, J. Whole grains and health: separating the wheat from the chaff. **Nutr. Today.**, v. 29, p. 6-10, 1994.

SLAVIN, J.L. Whole grain and human health. **Nutrition Research Reviews.**, v.17, p.99-110, 2004.

SLAVIN, J.L. Dietary fiber and body weight. **Nutrition.**, v. 21, p. 411-8, 2005.

STAUFFER, J.E. Nutraceuticals. **Cereal Foods World.**, v. 44, n.2, p. 115-117, 1999.

STEFFEN, L.M.; JACOBS, D.R. JR.; STEVENS, J.; SHAHAR, E.; CARITHERS, T.; FOLSOM, A.R. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, p. 383-390, 2003.

STEPHEN J.D. O'KEEFE M.D.; KIDD, M.; Espitalier-Noel, G.; Owira, P. Rarity of colon cancer in Africans is associated with low animal product consumption, not fiber. **The American Journal of Gastroenterology.**, v. 94, n. 5, p. 1373-1380, May 1999.

THEANDER, O.; WESTERLUND, E.; AMAN, P. Structure and components of dietary fiber. **Cer. Foods World.**, v. 38, n. 3, p. 135-41, 1993.

TROWELL, H.; BURKITT, D. Dietary fibre and western diseases. **Ir. Med. J.**, v. 70, n. 9, p. 272-277, 1977.

TRUSWELL, A.S. Cereal grains and coronary heart disease. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 56, p. 1-14, 2002.

USDA (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE). **The New Food Guide Pyramid**. Disponível em: <<http://www.mypiramid.gov>>. Acesso em: 18 Outubro 2005.

USFDA (UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Food Labeling. **Guidance for Industry – Notification of a health claim or nutrient content claim based on an authoritative statement of a scientific body**, 1999.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all. **Geneva: WHO.**, p.61-111, 1998.

WHOLE GRAINS COUNCIL. **Whole grain stamps**. Disponível em: <<http://www.wholegrainscouncil.org>>. Acesso em: 19 Setembro 2005.

WILDMAN, R.E.C. Nutraceuticals: A Brief Review of Historical and Teleological Aspects. In: WILDMAN, R.E.C. **Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods**. Boca Raton, USA: CRC Press LLC, 2001.

WILLETT, W.; MANSON, J.; LIU, S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 274S-80S, 2002.

WITTE, J.S.; LONGNECKER, M.P.; BIRD, C.L.; LEE, E.R.; FRANKL, H.D.; HAILE, R.W. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. **Am. J. Epidemiol.**, v.1, n.144 (11), p.1015-25, Dec 1996.

YOUNG, G.P.; HU, Y.; LE, LEU R.K.; NYSKOHUS, L. Dietary fibre and colorectal cancer: A model for environment - gene interactions. **Molecular Nutrition & Food Research.**, v.49, n.6, p. 571-584, Jun 2005.

ZIEGLER, E.; GREENER, E.N. Principles of Milling. In: POMERANZ, Y. **Wheat: Chemistry and Technology.**, St. Paul, USA: Ed. Am. Assoc. Cereal Chem., 2nd Ed., p. 115-199, 1971.