

Aspectos nutricionais e atividade física na prevenção do câncer colorretal

Dietary factors and physical activity in colorectal cancer prevention

ABSTRACT

LESER, S.M.; SOARES, E.A. Dietary and physical activity in colorectal cancer prevention. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v.21, p. 121-145, jun., 2001.

Neoplasias gain each time more importance as the second leading cause of deaths in occidental countries. Colorectal carcinoma is considered the commonest gastrointestinal neoplasia, and its incidence is increasing significantly in less developed countries due to the adoption of western customs and diet. The aim of the present study is to review the role of selected dietary factors and physical activity in the incidence of colon cancer. Conclusions were made that a diet restricted in red meat and fat, with high intake of fruits and vegetables, milk, diary products and grains reduces the risk of colorectal cancer, together with regular physical activity and prevention of obesity.

Keywords: colon cancer, diet, physical activity

**SUZANE MOREIRA
LESER¹; ELIANE DE
ABREU SOARES²**

¹Nutricionista da Empresa
Advanced Nutrition.

²Doutora em Ciência dos
Alimentos pela
Universidade de São Paulo
e Professora Adjunta do
Departamento de Nutrição
Básica e Experimental
(DNBE) do Instituto de
Nutrição da Universidade
do Estado do Rio de
Janeiro – UERJ.

Rua São Francisco
Xavier 524 – Pavilhão
João Lyra Filho -
12º andar Bloco D –
Maracanã –
Rio de Janeiro – RJ –
CEP 20559-900.

Endereço para
correspondência:
Rua Marquês de Pinedo
71 – Laranjeiras –
CEP 22231-100 –
Rio de Janeiro – RJ
E-mail: suleser@uol.com.br
Tel.: (21) 2553-4948 /
(21) 9636-7337

RESUMEN

Neoplasias son cada vez más importantes como la segunda causa más frecuente de mortalidad en países occidentales. El cáncer colorectal es considerado la neoplasia gastrointestinal más común, y su incidencia está aumentando perceptiblemente en países menos desarrollados, debido a la adopción de costumbres occidentales. La finalidad de este estudio es repasar el papel de diferentes factores dietéticos seleccionados y de la actividad física en la incidencia del cáncer colorectal. Fué constatado que una dieta estricta en carne roja y grasas, con elevado consumo de frutas, hortalizas, leche, productos lácteos y granos, disminui el riesgo del carcinoma colorectal, junto con la practica regular de actividad física y prevención de la obesidad.

Palabras clave: cáncer colorectal, dieta, actividad física

RESUMO

As neoplasias ganham cada vez mais importância como a segunda causa de morte nos países ocidentais. O câncer de cólon é a neoplasia gastrointestinal mais comum, e sua incidência vem aumentando significativamente em países menos desenvolvidos, devido a adoção de costumes ocidentais. O objetivo deste trabalho foi discutir o papel de diversos fatores dietéticos e da atividade física na ocorrência do câncer de cólon. Constatou-se que uma dieta restrita em carnes vermelhas e gorduras, com alto consumo de frutas, hortaliças, leite e derivados e grãos reduz o risco de câncer colorretal, em conjunto com a prática regular de atividade física e prevenção da obesidade.

Palavras-chave: câncer de cólon, dieta, atividade física

INTRODUÇÃO

As neoplasias ganham cada vez mais importância como a segunda causa de morte nos países ocidentais, estando logo após as doenças cardiovasculares (ORTEGA *et al.*, 1998). Observa-se que o número de óbitos em consequência das doenças cardiovasculares vem diminuindo, enquanto que por câncer vem aumentando (WOODS, 1998). Pesquisas nesta área auxiliam na compreensão da origem das neoplasias, mas ainda não foi possível obter formas de prevenção ou tratamento inteiramente seguros (ORTEGA *et al.*, 1998).

O câncer de cólon é a neoplasia gastrointestinal mais comum, e sua incidência vem aumentando significativamente em países menos desenvolvidos, onde se adotam costumes ocidentais (HOLT, 1999). As diferenças geográficas na incidência do câncer colorretal, assim como as alterações no risco de desenvolver esta doença também entre imigrantes, sugerem uma importante influência dos fatores ambientais na sua ocorrência (SANDLER, 1996).

O reconhecimento da forte influência dos hábitos alimentares na carcinogênese colorretal contribuiu para que fatores dietéticos específicos, de suposta ação preventiva ou desencadeadora, fossem identificados e amplamente investigados (HENNEKENS, 1994). Muitos estudos epidemiológicos demonstram que o alto consumo de energia, carnes vermelhas, gorduras, ferro e álcool parece aumentar o risco de câncer colorretal, enquanto que a presença de fibras, folato, vitaminas antioxidantes, vitamina D, cálcio e selênio na dieta pode ser preventiva (SANDLER, 1996; SHIKE, 1996).

A prática de atividade física regular também se relaciona à prevenção do câncer de cólon, uma vez que pode reduzir os níveis de estresse e/ou aumentar a defesa imunológica, protegendo o organismo do desenvolvimento da neoplasia (SANDLER, 1996; ORTEGA *et al.*, 1998). Enfatiza-se, ainda, a importância do aumento da atividade física recreativa, influenciando positivamente no controle de peso através da redução da gordura corporal, evitando assim o sobrepeso e a obesidade, que também parecem ser importantes fatores de risco para alguns tipos de câncer, inclusive o de cólon (MOORE *et al.*, 1998; ORTEGA *et al.*, 1998).

Fatores genéticos, ambientais e biológicos como o exercício físico, o sistema imune, os hábitos alimentares, a massa corporal, doenças associadas, e o estilo de vida em geral dos indivíduos podem certamente influenciar a carcinogênese (SHIKE, 1999; HOLT, 1999). Desta forma, o objetivo da presente revisão é discutir o papel dos diversos fatores dietéticos, da atividade física e do sobrepeso e obesidade na ocorrência do câncer de cólon.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência do câncer colorretal varia consideravelmente com a região geográfica. Esta enfermidade é comum nos Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia, Escandinávia

e Europa Ocidental, com taxa de incidência estimada em aproximadamente 25 a 35 casos por 100.000 indivíduos. É relativamente incomum na Ásia, África e América do Sul, sendo que a menor taxa de incidência é observada na Índia (1 a 3 casos por 100.000 indivíduos) (POTTER, 1995; SANDLER, 1996). Estima-se que o câncer colorretal atinja, nos Estados Unidos, 6% tanto da população masculina quanto feminina, sendo o único tipo de câncer que ocorre aproximadamente com a mesma freqüência em ambos os sexos (McMICHAEL e POTTER, 1980). O câncer do intestino grosso é a segunda causa de morte por neoplasias nos Estados Unidos, estando atrás apenas do câncer de pulmão (SHIKE, 1996; FAUCI *et al.*, 1998). Pesquisas realizadas nesse país, no período de 1973 a 1991, mostraram aumento na incidência do câncer colorretal e diminuição da mortalidade, sendo o risco de óbito decorrente desta enfermidade em torno de 2,6% para homens e mulheres. Diferenças entre raças também são expressivas. A mortalidade diminuiu 17,6% em indivíduos de raça branca, porém aumentou em 12,4% nos americanos de origem africana. Nos últimos 20 anos, a distribuição anatômica do câncer vem ocorrendo em maior incidência no lado direito do cólon. Talvez esta forma de ocorrência seja biologicamente diferente, menos agressiva, resultando no aumento da sobrevida (SANDLER, 1996). Em 1973 a taxa de sobrevida foi de aproximadamente 45,6%, enquanto em 1986 foi de 61,5%. Este aumento foi notável entre homens e mulheres, brancos e indivíduos de origem africana, e acredita-se que esteja relacionado à evolução das técnicas cirúrgicas, quimioterapia, radioterapia e diagnóstico precoce. Para casos específicos, pode estar associada, ainda, à evolução biológica do tumor (SANDLER, 1996). Particularmente nas mulheres, acredita-se que o risco de óbito por câncer colorretal encontra-se em declínio, devido ao fato deste grupo estar cada vez mais realizando terapia de reposição estrogênica no período pós-menopausa (FAUCI *et al.*, 1998).

Verifica-se que a incidência de câncer colorretal aumenta conforme a idade, sendo incomum entre as pessoas com menos de 40 anos, ocorrendo mais freqüentemente entre indivíduos a partir dos 50 anos de idade, de nível sócio-econômico mais favorecido, e que residem em áreas urbanas. Estudos de triagem populacional e pesquisas de necrópsias revelaram que os pólipos adenomatosos podem ser encontrados em aproximadamente 30% das pessoas de meia-idade ou idosas (FAUCI *et al.*, 1998; SANDLER, 1996).

No Brasil, em 1987, os óbitos por câncer foram considerados a segunda principal causa de morte no país, constituindo 9,6% do total destas (BRASIL, 1998). Um estudo com base em dados de 10 capitais brasileiras no período de 1987 a 1989 examinou a associação entre o comportamento alimentar e as taxas de mortalidade para os principais tipos de câncer, em adultos com 30 anos ou mais. Verificou-se que 15,1% e 16,4% do total de óbitos por câncer estavam relacionados ao de cólon, entre homens e mulheres respectivamente. Observou-se ainda que a incidência de mortes por esta neoplasia foi menor nas capitais das regiões norte (10,6%) e nordeste (12,7%) do país, aumentando significativamente na região sul (22,5%), onde um alto consumo energético foi verificado (SICHERI *et al.*, 1996).

FISIOPATOLOGIA

O surgimento de neoplasias é conseqüente da proliferação descontrolada de células anormais, causada por erros intrínsecos na replicação do DNA ou induzida por exposição à carcinógenos. A possibilidade de surgimento de uma célula maligna sempre existe, sendo mais comum em tecidos que apresentam renovação celular freqüente, especialmente aqueles expostos a fatores de risco ambientais (FAUCI *et al.*, 1998). No entanto, no organismo humano há um controle imunológico, a apoptose, que detecta e elimina numerosas células cancerígenas. Quando este sistema se encontra momentaneamente debilitado, ou há um defeito funcional, uma célula maligna pode vencer esta defesa imunológica. Também é importante para as células malignas que o sistema imune não as reconheça de imediato. Essas células apresentam mecanismos de escape do sistema imunológico. Posteriormente, o conflito das células neoplásicas com as células do sistema imunológico dependerá da persistência desses dois adversários (ORTEGA *et al.*, 1998).

Acredita-se que a maioria dos cânceres colorretais, independentemente da etiologia, origina-se de pólipos adenomatosos. Um pólipo é uma protrusão macroscópica visível na superfície da mucosa. Apenas os adenomas, um tipo de pólipos, são pré-malignos, e somente uma minoria (1% dessas lesões) transforma-se, de fato, em câncer. A maioria dos pólipos não causa sintomas e não é detectada ao exame clínico (FAUCI *et al.*, 1998). O risco de malignização de um adenoma está correlacionado a 3 fatores interdependentes: tamanho (igual ou maior a 1cm), arquitetura histológica (tubular, viloso ou tubuloviloso) e severidade da displasia. De altíssimo risco são os adenomas que ocorrem na polipose múltipla familiar (risco de quase 100%) e na síndrome de Gardner (risco semelhante) (SHIKE, 1996).

Para evolução do processo carcinogênico é necessária a interação da mutação genética com fatores presentes na luz intestinal, como componentes dietéticos, secreções digestivas ou a microflora. Este fato justifica o conceito de que a interação genética e ambiental é condição necessária para o processo neoplásico (GOULD e DOVE, 1996).

A maioria dos casos de carcinomas colorretais é considerada ocasional. Estima-se que até 25% dos pacientes com câncer colorretal podem apresentar história familiar da doença, sugerindo uma predisposição hereditária (FAUCI *et al.*, 1998). Doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn, também podem evoluir para o câncer de cólon, uma vez que o longo período de exposição à inflamação acarreta proliferação recorrente das células epiteliais, favorecendo a predisposição a alterações neoplásicas (SHIKE, 1996).

Atualmente, a prevenção do câncer se baseia na otimização da capacidade funcional do sistema imunológico no combate às células malignas, principalmente através da prática regular de atividade física e manutenção de hábitos alimentares saudáveis (ORTEGA *et al.*, 1998).

CONSTITUINTES DIETÉTICOS

Há fortes evidências de que fatores ambientais, principalmente a dieta, estejam implicados no desenvolvimento do câncer de cólon (SHIKE, 1999). Estudos epidemiológicos suportam o conceito de que os hábitos alimentares ocidentais são cofatores para o desenvolvimento deste tipo de câncer devido a diversos fatores dietéticos e seus diferentes mecanismos de ação, como o excessivo consumo energético, tanto protéico quanto lipídico, além do baixo consumo principalmente de fibras alimentares, frutas, vegetais, cereais, cálcio e vitaminas (SICHERI *et al.*, 1996; FAUCI *et al.*, 1998; HOLT, 1999). Foi sugerido que aproximadamente 35% de todos os casos de câncer provavelmente estariam relacionados a certas práticas alimentares (DOLL e PETO, 1981). Portanto, podem existir substâncias presentes na dieta que venham favorecer ou não o aparecimento do câncer.

Qualquer variação geográfica na incidência do câncer de cólon não parece ter relação com diferenças genéticas, já que estudos verificaram que migrantes oriundos de locais onde há baixa incidência de câncer de cólon, como Japão e África, passam a apresentar risco aumentado quando passam a viver em regiões onde a incidência desta enfermidade é significativa, como nos Estados Unidos (FAUCI *et al.*, 1998; SHIKE, 1999; HOLT, 1999). O risco aumentado de desenvolver a doença pode ser verificado no espaço de uma geração (SANDLER, 1996; HOLT, 1999). Além disso, grupos populacionais como os Mórmons e Adventistas do Sétimo Dia, cujo estilo de vida e hábitos alimentares são diferenciados dos onívoros, apresentam taxas de incidência e de mortalidade por câncer colorretal significativamente menores. No Japão a ocorrência de câncer colorretal aumentou desde que a população adotou uma alimentação semelhante à ocidental (FAUCI *et al.*, 1998).

Vários mecanismos são propostos para explicar os efeitos dos componentes dietéticos na carcinogênese do cólon. Estes incluem a modificação da mucosa do órgão devido aos efeitos danosos dos ácidos biliares secundários, danos diretos ao DNA celular por produtos da peroxidação lipídica, mudanças no metabolismo da flora bacteriana normal, e proteção diminuída devido a inadequação dietética em antioxidantes (SHIKE *et al.*, 1990).

Estudos epidemiológicos e experimentos em animais e humanos vêm demonstrando que os fatores dietéticos parecem estar envolvidos na mutação da célula colônica normal até a formação do carcinoma, mesmo quando existe uma forte predisposição genética (BARON *et al.*, 1995; ALBERTS *et al.*, 1997).

ASPECTOS NUTRICIONAIS QUE FAVORECEM A CARCINOGENESE INTESTINAL

LIPÍDIOS E CARNE VERMELHA

A hipótese de que o elevado consumo de carnes, gorduras ou proteínas é fator causal do câncer de cólon teve sua origem em várias observações, como recentes estudos caso-controle e de coorte, que vêm verificando uma associação positiva entre estes fatores (POTTER, 1995).

Em contrapartida, as dietas restritas em gorduras exercem efeito protetor na ocorrência de câncer de cólon (WILLETT *et al.*, 1990; GIOVANNUCCI *et al.*, 1994). Acredita-se que as gorduras saturadas oferecem maior risco para o desenvolvimento desta enfermidade do que as insaturadas (WILLETT, 1990).

Em regiões geográficas onde a carne vermelha é um alimento básico, observou-se que a ingestão de gorduras de origem animal leva a uma proporção maior de aneróbios na microbiota intestinal, resultando na conversão de ácidos biliares primários em carcinógenos. Esta hipótese é corroborada por diversos relatos de maior número de aneróbios nas fezes de pacientes com câncer colorretal (FAUCI *et al.*, 1998).

A influência das gorduras dietéticas na etiologia do câncer colorretal não é totalmente conhecida. No entanto, acredita-se que o mecanismo possa ser mediado pelos sais biliares. As gorduras em excesso, quando presentes no duodeno, estimulam maior secreção de bile, aumentando a concentração fecal dos produtos de sua degradação. Os sais biliares também exercem função detergente bem caracterizada, podendo gerar danos ao tecido, o que encontra-se associado ao aumento da proliferação celular (SANDLER, 1996; HOLT, 1999).

Alguns autores relatam que o risco associado às gorduras dietéticas pode ser devido ao modo pelo qual os alimentos ricos em lipídeos são preparados. A elevada temperatura de cozimento produz hidrocarbonetos aromáticos heterocíclicos em consequência da pirólise de aminoácidos, creatinina e açúcares. Mais de uma dúzia de diferentes aminas aromáticas heterocíclicas são formadas nas carnes em geral, preparadas sob práticas típicas de culinária caseira (TURESKY *et al.*, 1991). Estas substâncias químicas são conhecidas como potentes mutagênicos e podem induzir a formação de tumores no intestino grosso (POTTER, 1993).

Segundo alguns autores, a probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer de cólon pode estar relacionada à herança genética que regula o metabolismo enzimático, e consequentemente à exposição a aminas heterocíclicas nas carnes cozidas (KADLUBAR *et al.*, 1992). No entanto, ainda não está esclarecido se a inibição destes precursores resultaria em redução no risco de câncer colorretal.

FERRO

O ferro pode potencialmente aumentar o risco de câncer colorretal. Experimentos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o ferro pode ser capaz de desencadear efeitos mutagênicos, possivelmente por gerar radicais livres que atingiriam o DNA e causariam danos cromossômicos (NELSON, 1992).

Em um estudo caso-controle foi demonstrada a relação entre o nível de ferritina sérica e o risco de adenomas, sugerindo que a exposição ao ferro pode estar relacionada à sua formação (NELSON *et al.*, 1994). Analisando-se os dados do *National Health Evaluation Follow-up Study*, uma pesquisa longitudinal envolvendo uma amostra significativa da po-

pulação americana, foi observado que os casos de câncer de cólon ocorreram em indivíduos que apresentaram alta saturação de transferrina sérica, como também ferro sérico aumentado (WURZELMANN *et al.*, 1996).

Foi sugerido que um dos efeitos das fibras alimentares na prevenção do câncer de cólon é a presença de fitatos que podem adsorver o ferro dietético, formando fitatos de ferro, sais estes insolúveis que são excretados pelas fezes (SANDLER, 1996).

ÁLCOOL

Um grande número de estudos epidemiológicos vem investigando a associação entre o consumo de álcool e o câncer colorretal. Os resultados, no entanto, não são inteiramente consistentes. O consumo excessivo de álcool vem sendo apontado como um fator de risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer (GIOVANNUCCI *et al.*, 1992). No entanto, um mecanismo que explique este risco aumentado é ainda desconhecido. A deficiência de folato e metionina seria uma justificativa plausível (GIOVANNUCCI *et al.*, 1993).

Alguns autores, examinando diferentes tipos de bebidas alcoólicas, encontraram associação principalmente entre o consumo de cervejas e a ocorrência de adenomas. No entanto, o mesmo não foi verificado em relação ao vinho (RIBOLI *et al.*, 1991). Estudos prospectivos envolvendo indivíduos com atividade profissional diretamente relacionada à fabricação de cervejas, os quais supostamente consomem esta bebida em maior quantidade do que a média da população, apresentaram resultados contraditórios (SANDLER, 1996). Alguns autores encontraram dificuldades para descartar a possibilidade da relação entre o consumo excessivo de álcool e o câncer de cólon e reto (KLATSKY *et al.*, 1988).

O álcool, juntamente com o tabaco, são as principais causas evitáveis de morte por câncer, responsáveis por aproximadamente 3% e 30%, respectivamente, de todos os óbitos (HENNEKENS, 1994).

ASPECTOS NUTRICIONAIS QUE PREVINEM A CARCINOGENESE INTESTINAL

FIBRAS ALIMENTARES, HORTALIÇAS E FRUTAS

A hipótese de que as fibras alimentares podem proteger o organismo contra o câncer de cólon é provavelmente a mais conhecida e discutida cientificamente (SANDLER, 1996). Sua origem é decorrente de observações quanto ao hábito dos nativos africanos de ingerir dietas ricas em fibras, produzirem maiores volumes fecais com maior frequência, e ao mesmo tempo apresentarem menor taxa de mortalidade por consequência desta enfermidade quando comparados aos norte-americanos e europeus (SANDLER, 1996; FAUCI *et al.*, 1998). Embora um maior consumo de fibras aumente o volume das fezes, não há evidências consistentes de que acelere, de forma indiscutível, o tempo de trânsito fecal, o que reduziria a

exposição de agentes cancerígenos potenciais à mucosa e ao epitélio colônico (SANDLER, 1996; ORTEGA *et al.*, 1998; FAUCI *et al.*, 1998). No entanto, as fibras podem adsorver os sais biliares, os quais são considerados agentes favoráveis ao surgimento e desenvolvimento do câncer colorretal e inibir sua hidroxilação, como também interferir no consumo de energia (FAUCI *et al.*, 1998). Além disso, a fermentação das fibras alimentares por ação bacteriana pode produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), os quais diminuem o pH do meio, reduzindo a conversão de ácidos biliares primários a secundários, criando um ambiente menos propício ao desenvolvimento da neoplasia (JACOBS, 1988; POTTER, 1995). Alguns autores enfatizam ainda que uma alimentação pobre em fibras pode levar a constipação crônica e condições associadas, como a doença diverticular (FAUCI *et al.*, 1988). Apesar do consumo geralmente alto de fibras em países onde a incidência desta doença é baixa, há diferenças ambientais e de estilo de vida relevantes que exercem igual influência, inclusive outras variáveis dietéticas da mesma importância, como o consumo de carne vermelha e gorduras (FAUCI *et al.*, 1998).

Pesquisas envolvendo humanos são limitadas devido a dificuldade na obtenção de informações precisas sobre o consumo dietético. Apesar da maioria comprovar a hipótese da atuação benéfica das fibras alimentares na prevenção e tratamento do câncer colorretal, estes achados não são universalmente comprovados (SANDLER, 1996).

Em uma revisão de 60 estudos sobre a influência das fibras alimentares e dos vegetais sobre a ocorrência do câncer de cólon, constatou-se que uma dieta rica em fibras exerce efeitos protetores (TROCK *et al.*, 1990). Os mesmos autores estimaram um risco reduzido de desenvolver esta forma de câncer entre os indivíduos que consumiam dietas ricas em fibras, quando comparados aos que ingeriam fibras em pequenas quantidades. Posteriormente foram investigados 13 estudos caso-controle sobre a relação entre o consumo de fibras alimentares e a diminuição no risco de câncer colorretal, concluindo-se que a taxa de incidência deste tipo de câncer nos Estados Unidos poderia ser reduzida em torno de 31% através de um aumento médio na ingestão de fibras alimentares, por volta de 13 g/dia. Isto representaria um incremento em 70% do consumo deste componente na dieta (HOWE *et al.*, 1992). No entanto, dois grandes estudos de coorte americanos fracassaram ao tentar demonstrar o efeito protetor das fibras (WILLETT *et al.*, 1990; GIOVANNUCCI *et al.*, 1994). Um estudo duplo-cego também fracassou ao tentar encontrar efeitos positivos sobre a proliferação das células colônicas, através da adição de 13,5 g de fibra de farelo de trigo e 1500 mg de carbonato de cálcio diariamente numa dieta basal por 9 meses (ALBERTS *et al.*, 1997).

Em relação à recorrência de adenomas colorretais, foi sugerido que a suplementação com fibras na dieta, por volta de 11 g por dia, além das vitaminas C e E, reduziria a recorrência de pólipos (DeCOSSE *et al.*, 1989), apesar de outros autores não terem encontrado nenhum efeito benéfico das fibras sobre a recorrência de adenomas (McKEOWN-EYSSEN e BRIGHT-SEE, 1985). Posteriormente, demais autores, através do *Australian Polyp Prevention Project*, observaram ligeira redução na recorrência dos mesmos, a partir de uma dieta restrita em gorduras e suplementada com farelo de trigo (MacLENNAN *et al.*, 1995). Recente-

mente membros do *Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network* conduziram um estudo duplo-cego com a finalidade de determinar se a suplementação dietética com fibra de farelo de trigo reduziria a taxa de recorrência de adenomas colorretais em 1303 indivíduos de ambos os sexos, apresentando idade entre 40 e 80 anos, os quais ingressaram num programa supervisionado de suplementação dietética com grande quantidade (13,5 g/dia) e pequena quantidade (2 g/dia) de fibra de farelo de trigo. Os resultados demonstraram que a suplementação não se mostrou efetiva contra a recorrência de adenomas colorretais, uma vez que 47% dos indivíduos que receberam a dieta mais rica em fibras apresentaram recorrência de pelo menos um adenoma. O mesmo foi verificado para 51,2% dos que receberam a dieta mais pobre em fibras (ALBERTS *et al.*, 2000). Estes achados foram confirmados por membros do *Polyp Prevention Trial Study Group*. Estes autores acompanharam 1905 indivíduos, de ambos os sexos, com idade acima de 35 anos, que já haviam apresentado adenomas colorretais previamente removidos. O grupo intervenção recebeu aconselhamento nutricional intensivo, além de uma dieta contendo 20% de lipídeos, 18 g de fibra alimentar/1000 kcal e 3,5 porções de frutas e hortaliças/1000 kcal. O grupo controle recebeu as mesmas orientações nutricionais sobre alimentação saudável, porém foi recomendado a manter sua dieta usual. Após 4 anos de estudo, observou-se que 39,7% e 39,5% dos indivíduos dos grupos intervenção e controle, respectivamente, apresentaram pelo menos um adenoma recorrente. Portanto, a conclusão da pesquisa foi que a adoção de uma dieta reduzida em lipídeos, e rica em frutas, hortaliças e fibras, não influenciou a redução do risco de recorrência de adenomas colorretais (SCHATZKIN *et al.*, 2000).

Parte da inconsistência na literatura sobre as fibras alimentares pode ser consequência do fato de que “fibras” é um termo genérico que se refere a grupos heterogêneos de carboidratos ou polímeros semelhantes, de origem vegetal. Estes polímeros são geralmente resistentes à digestão por enzimas humanas, embora a digestão por bactérias intestinais ocorra. As fibras alimentares consistem em grupo complexo de substâncias que apresenta diversos efeitos distintos, dependendo de sua fonte, preparação e interação com outras substâncias. Caso os alimentos que contenham fibras sejam considerados protetores contra o câncer colorretal, tal efeito pode ser atribuído possivelmente a outros elementos potencialmente anticarcinogênicos presentes, como os carotenóides, vitaminas antioxidantes, selênio, folato, flavonóides, fenóis, inibidores de proteases, esteróis de origem vegetal, dentre outros (STEINMETZ *et al.*, 1994). Existem, de forma isolada, mais de cem espécies químicas naturais que são antimutagênicas ou anticarcinogênicas (WARGOVICH, 1988). Exemplos incluem tioéteres (alho, cebola, alho-porró), terpenos (frutas cítricas), fenóis (uva, morango, maçã) e carotenóides (cenoura, melão, inhame). Outros anticarcinogênicos incluem isotiocianatos, flavonóides metilados, cumarinas, esteróis, selênio, ácido ascórbico e tocoferóis, cada qual apresentando efeitos diferenciados em vários pontos do processo carcinogênico.

Diversos mecanismos vêm sendo propostos para elucidar a ação destas substâncias. Anticarcinogênicos de origem vegetal podem induzir a destoxificação, inibir a formação de nitrosaminas, fornecer substratos para a formação de agentes antineoplásicos, diluir e

reagir com carcinógenos no trato digestivo, alterar o metabolismo hormonal, e finalmente atuar como antioxidantes (STEINMETZ *et al.*, 1994).

O consumo de hortaliças e frutas vem consistentemente demonstrando ser fator de proteção contra o câncer colorretal, e grupos vegetarianos como os Adventistas do Sétimo Dia apresentam baixa taxa de ocorrência desta doença. Uma revisão de 28 trabalhos sobre a epidemiologia do câncer de cólon verificou em 23 destes efeitos protetores dos vegetais sobre esta forma de câncer (POTTER *et al.*, 1995). Os resultados destas pesquisas são, de fato, mais consistentes do que os estudos relacionando as fibras alimentares isoladamente (POTTER, 1988).

Nas próximas décadas, acredita-se que os estudos sobre os fatores de risco para o câncer colorretal tenderão a focalizar hortaliças e frutas, e as possíveis substâncias anticarcinogênicas contidas nestes alimentos.

VITAMINA D

A importância da Vitamina D, oriunda da dieta e da exposição ao sol, na incidência do câncer de cólon nos Estados Unidos vem sendo amplamente investigada. Alguns autores propuseram que a vitamina D seria um fator protetor contra este tipo de câncer. Esta hipótese baseou-se na distribuição geográfica dos óbitos por câncer de cólon registrados neste país, cujo maior índice de ocorrência foi observado em populações com menor exposição ao sol, como grandes cidades e áreas rurais em altas latitudes. Estes mesmos autores verificaram que a taxa de óbitos por câncer de cólon, quando ajustada para idade, era aproximadamente 40% mais baixa nas regiões nordeste e sudeste dos Estados Unidos, onde a exposição aos raios solares é maior (GARLAND e GARLAND, 1980). Posteriormente, demais autores constataram que a concentração sérica de vitamina D era bastante reduzida na população residente na região oeste do país (LORE *et al.*, 1986).

As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (principal forma de apresentação desta vitamina na circulação sanguínea e armazenamento no fígado (MURRAY *et al.*, 1994)) foram relacionadas ao risco de vir a desenvolver o câncer de cólon na população de Washington. Estes pesquisadores dividiram a população estudada em quintis, de acordo com os níveis séricos observados, e demonstraram significativa redução no risco relativo de desenvolver a doença, particularmente no terceiro e quarto quintil do grupo avaliado (GARLAND *et al.*, 1989). Outros pesquisadores observaram que indivíduos idosos apresentam concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D consideravelmente mais reduzidas do que os indivíduos jovens, provavelmente devido a dieta pobre em vitamina D e reduzida exposição aos raios solares (MacLENNAN e HAMILTON, 1997; JACQUES *et al.*, 1997). Estes achados justificam os estudos observacionais que verificam a maior incidência de câncer colorretal entre indivíduos acima de 50 anos de idade (FAUCI *et al.*, 1998; SANDLER, 1996).

Em um estudo epidemiológico envolvendo 600 indivíduos suecos portadores de câncer colorretal foi observado que o alto consumo de vitamina D encontrou-se inversamente associado ao risco de câncer colorretal (PRITCHARD *et al.*, 1996). Diversas pesquisas avaliaram que o consumo de vitamina D é consideravelmente baixo, particularmente em indivíduos que apresentam intolerância à lactose, os quais evitam consumir leite e seus derivados (HOLT, 1999).

Os metabólitos da vitamina D são conhecidos por alterar o metabolismo de muitas células, inclusive as do cólon (HOLT, 1999). Estudos *in vitro* demonstraram que as células do cólon que contêm grande número de receptores para este nutriente, quando expostas à 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), exibiram redução do crescimento e das alterações morfológicas (BREHIER e TOMASSETT, 1982; LOINTIER *et al.*, 1987). As propriedades da vitamina D de inibição do crescimento parecem estar mais relacionadas à concentração de receptores desta vitamina na superfície celular do que à quantidade de vitamina D em si (SHABAHANG *et al.*, 1993). A inibição da proliferação celular através da administração de vitamina D foi confirmada em um estudo envolvendo biópsias retais de pacientes com pólipos adenomatosos (THOMAS *et al.*, 1994a). Este mesmo grupo de pesquisadores também verificou, posteriormente, que a administração de vitamina D parece inibir a hiperproliferação que ocorre nas células epiteliais colônicas e retais em pacientes com colite ulcerativa (THOMAS *et al.*, 1994b). A fortificação com vitamina D nos alimentos, realizada em diversos países, e a utilização de multivitamínicos parecem proporcionar risco bastante reduzido à saúde, sendo poucos os efeitos colaterais conhecidos (WHITING, 1994).

Estes estudos colaboram para a hipótese da ação preventiva da vitamina D contra a neoplasia do cólon. É importante ressaltar a possível relevância da ingestão de alimentos lácteos para a prevenção desta neoplasia, uma vez que são boas fontes de vitamina D, como também de cálcio.

CÁLCIO

O papel do cálcio na proteção contra o câncer de cólon vem sendo investigado através de estudos epidemiológicos e de intervenção, indicando que o consumo dietético deste mineral encontra-se inversamente relacionado à incidência do câncer de cólon (FAUCI *et al.*, 1998; HOLT, 1999). Os Adventistas do Sétimo Dia possuem hábitos alimentares diferenciados dos onívoros, uma vez que são adeptos de dietas ovo-lacto-vegetarianas, apresentando consumo estimado de aproximadamente 1400 mg de cálcio por dia. Neste grupo observa-se que a incidência de câncer de cólon compreende 50% da observada para o restante da população de sua região de origem, a Califórnia (PHILLIPS *et al.*, 1980). Alguns autores acreditam que a suplementação oral com cálcio inibe a proliferação de células epiteliais no intestino, sendo considerada, portanto, um fator relevante para a redução da alta prevalência deste tipo de câncer (FAUCI *et al.*, 1998; HOLT, 1999). No entanto, sua eficácia não foi ainda inteiramente comprovada (FAUCI *et al.*, 1998).

Um estudo de coorte caso-controle, realizado em Chicago durante 19 anos, encontrou correlação inversa entre o consumo de cálcio e a incidência de câncer colorretal (GARLAND *et al.*, 1985). O efeito preventivo do cálcio foi também descrito em estudos caso-controle realizados na Austrália (KUNE *et al.*, 1987) e na região sudeste dos Estados Unidos (SLATTERY *et al.*, 1988a). No entanto, um estudo envolvendo 2000 homens havaianos não encontrou correlação entre o consumo de cálcio e a incidência desta enfermidade (HEILBRUN *et al.*, 1986). Posteriormente, em um estudo epidemiológico envolvendo 600 indivíduos suecos portadores de câncer colorretal, não foi observado associação entre o cálcio dietético e o risco ajustado de câncer de cólon e reto (PRITCHARD *et al.*, 1996). É importante ressaltar que o consumo médio deste mineral nesta população foi de aproximadamente 940 mg/dia, considerado pelos autores como significativamente mais alto do que o observado para diversos outros grupos populacionais nos Estados Unidos.

Um grande estudo multicêntrico foi conduzido por quatro anos, no qual novamente verificou-se o efeito benéfico da ingestão aumentada de cálcio (HYMAN *et al.*, 1998). O risco relativo, ajustado para a ingestão energética, demonstrou uma notável diminuição no número de adenomas a partir do maior consumo deste mineral. Quando os efeitos do consumo de cálcio foram relacionados ao menor e ao maior quintil da ingestão de gordura ajustada para o consumo energético, observou-se um maior efeito do cálcio entre indivíduos que apresentaram maior consumo de lipídeos.

Os resultados dos estudos de intervenção também são contraditórios. A primeira pesquisa com humanos que investigou a correlação inversa entre o consumo de cálcio e a ocorrência de câncer de cólon foi publicada em 1985 (LIPKIN e NEWMARK, 1985). Participaram do estudo indivíduos com alto risco de apresentar câncer colorretal devido a história familiar. Os resultados demonstraram que o elevado índice de proliferação das células mucosas do cólon diminuiu em 50%, principalmente após suplementação com 1250 mg de cálcio durante 2 a 3 meses. Posteriormente demais autores confirmaram estes achados ao estudarem a suplementação oral com cálcio em indivíduos com alto risco de desenvolver câncer colorretal (ROZEN *et al.*, 1988). Os efeitos da suplementação com cálcio sobre a recorrência de pólipos adenomatosos foram avaliados em indivíduos que já haviam apresentado remoção de adenomas colônicos (BOSTICK *et al.*, 1993). Observou-se redução de 20 a 25% no número de indivíduos que apresentaram recorrência de pólipos após suplementação com 1500 mg de cálcio por dia. No entanto, estes resultados não foram confirmados por um estudo envolvendo 333 pacientes com alto risco de neoplasia colorretal (BARON *et al.*, 1995). Estes autores verificaram que a suplementação com cálcio por um ano não apresentou efeitos sobre a proliferação das células da mucosa.

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos avaliando o consumo alimentar da população alertam que a maioria dos indivíduos consome cálcio em proporções muito abaixo do recomendado. Na realidade, a discrepância entre o consumo médio atual de cálcio e o preconizado vem se intensificando, uma vez que as recomendações de ingestão diária deste mineral vêm aumentando, principalmente para indivíduos jovens e idosos. Assim, a suplementação com cálcio não seria, a princípio, prejudicial a esta população. No

entanto, a alta ingestão de cálcio através de alimentos enriquecidos, como leite desnatado, ou a suplementação medicamentosa sugere riscos de hipercalcemia, formação de cálculos renais, e interferência na biodisponibilidade de outros minerais. Outro efeito adverso seria a constipação (HOLT, 1999). No entanto, nenhum dos trabalhos publicados sobre a suplementação com cálcio e o risco de câncer de cólon reportou efeitos colaterais.

Caso o risco aumentado de desenvolver câncer colorretal seja realmente mediado através dos sais biliares, a inativação destes sais poderia minimizar este risco. A hipótese inicial da ação do cálcio sobre o câncer de cólon baseou-se na sua propriedade de ligação aos ácidos graxos e biliares, formando compostos inativos, diminuindo, assim, a possibilidade de formação de ácidos biliares secundários, substâncias consideradas tóxicas ao contato com as células epiteliais da mucosa colônica (SANDLER, 1996; HOLT, 1999). Foi sugerido que o efeito preventivo máximo do cálcio pode ser alcançado através do consumo de 1800 mg/dia deste mineral (GARLAND *et al.*, 1985).

Pesquisas vêm demonstrando que a água fecal de indivíduos que receberam suplementação com cálcio e fosfato, ou uma dieta rica em alimentos lácteos, apresentou considerável redução em sua citotoxicidade. Pesquisadores estudaram a composição fecal de 12 voluntários que consumiram dieta regular (grupo controle), ou dieta regular suplementada com cálcio inorgânico. A maior parte da quantidade de cálcio suplementada foi excretada nas fezes. A eliminação de sais biliares aumentou 35% (VAN DER MEER *et al.*, 1990). Em um estudo *in vitro* foi demonstrado que a água fecal, com a presença de cálcio, proporcionou uma significativa redução na sua atividade citolítica. Estes autores concluíram que o cálcio também pode reduzir a irritação e lesão do epitélio colônico desencadeadas pela água fecal (LAPRE *et al.*, 1993).

O conceito inicial de que o excesso de cálcio precipitaria os ácidos biliares e graxos na luz colônica foi, de certa forma, contestado por estudos que sugeriram que esta precipitação seria causada pela combinação de cálcio e fosfato, que em conjunto alterariam a citotoxicidade fecal (GOVERS, 1996). Foi realizada uma pesquisa na qual ofereceram aos indivíduos uma dieta isenta de produtos lácteos, contendo aproximadamente 372 mg de cálcio; outro grupo recebeu uma dieta adequada em leite e derivados, fornecendo 1100 mg de cálcio por dia. Foi observada redução significativa da citotoxicidade da água fecal nos indivíduos que receberam a dieta rica em alimentos lácteos (GLINGHAMMAR *et al.*, 1997).

Não há consenso na literatura atual sobre o papel do cálcio na prevenção e incidência do câncer de cólon. Grandes estudos longitudinais investigando o consumo deste mineral na prevenção de adenomas encontram-se atualmente em desenvolvimento (SANDLER, 1996). É importante ressaltar que a avaliação dos efeitos do consumo de cálcio também é dificultada pela influência de outros fatores dietéticos presentes na alimentação. Estudos epidemiológicos sobre o relevante papel do consumo de leite e seus derivados na redução do risco de neoplasias do cólon vêm sendo amplamente realizados (KUNE *et al.*, 1987; ROSEN *et al.*, 1988; NEGRI *et al.*, 1990; STERMMERMANN *et al.*, 1990; PETERS *et al.*, 1992; HYMAN *et al.*, 1998; HOLT, 1999).

Alguns autores acreditam que o alto consumo de leite e derivados contribui, de forma mais efetiva, para a redução do risco de câncer de cólon, do que apenas a suplementação com o mineral cálcio isoladamente (HOLT, 1999).

SELÊNIO

Dentre os metais traço, o selênio é o mineral que vem sendo estudado mais extensivamente. No entanto, os resultados são contraditórios. Vários mecanismos vêm sendo propostos para justificar o efeito protetor do selênio. Acredita-se que este nutriente pode alterar o metabolismo de carcinogênicos, inibindo a proliferação celular, protegendo contra o estresse oxidativo e estimulando a função imune, diminuindo o crescimento tumoral (NOMURA *et al.*, 1987).

Baixos níveis séricos de selênio vêm sendo associados ao aumento no risco de ocorrência de câncer (SALONEN *et al.*, 1985). Um estudo mostrou que pacientes com reduzido nível sérico de selênio apresentaram risco quatro vezes maior de desenvolver adenomas (CLARK *et al.*, 1993). Posteriormente foi verificado ainda que a suplementação com este mineral apresentou diminuição em 40% no risco do aparecimento de câncer de cólon (CLARK *et al.*, 1996). No entanto, um grande estudo de coorte realizado na Holanda fracassou ao tentar demonstrar associação entre a quantidade de selênio detectada nas unhas dos pés e o câncer colorretal (VAN DER BRANDT *et al.*, 1993). Outro estudo de coorte realizado em Iowa (Estados Unidos) também não verificou efeitos preventivos decorrentes da suplementação com selênio nos indivíduos estudados (BOSTICK *et al.*, 1993).

Um estudo conduzido nos Estados Unidos constatou menor mortalidade por câncer colorretal na população de municípios onde os alimentos eram cultivados em solo com alto conteúdo de selênio. Estes dados contribuem para o suposto efeito protetor deste mineral. Deve-se ressaltar ainda que o selênio exerce também efeitos tóxicos ao organismo quando administrado em grandes quantidades (SANDLER, 1996).

ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL

A atividade física regular vem influenciando o estilo de vida humano no decorrer da evolução. A falta de atividade física era historicamente associada com poder e riqueza, e o sobrepeso era, portanto, sinal de sucesso e motivo de orgulho (HILL, 1999).

Nos últimos 50 anos vem se observando a diminuição da atividade física na população ocidental, devido à mecanização e automação das atividades rotineiras, tanto no ambiente de trabalho quanto nos lares, reduzindo a necessidade do esforço físico (HILL, 1999). Atualmente, a inatividade física é comprovada como um fator de risco para o câncer colorretal (LONGNECKER *et al.*, 1995; WOODS, 1998). O aumento no risco de apresentar câncer colorretal entre os migrantes também pode ser explicado por mudanças no nível de ativi-

dade física. Geralmente, este grupo origina-se de regiões onde a economia é basicamente agrária, com atividade física ocupacional relativamente ativa, emigrando para países economicamente desenvolvidos, com atividade física ocupacional pouco ativa, onde se observa forte correlação entre a proporção de trabalhadores na indústria e a mortalidade por câncer colorretal (SANDLER, 1996).

Antigamente, para recuperação e tratamento do câncer recomendava-se o repouso. Esta conduta foi adotada por muito tempo, até constatar-se que o exercício físico poderia acelerar o processo de recuperação e melhorar a qualidade de vida destes indivíduos. É fato que a fadiga crônica é um sintoma típico dos indivíduos com câncer, bem como consequência do processo de tratamento. No entanto, períodos sedentários prolongados e desnecessários podem resultar em perda potencial e irreversível das funções fisiológicas, com alterações significativas no estado psicológico do paciente (WOODS, 1998). Foi estimado que um terço ou mais da capacidade funcional diminuída em portadores de câncer é devida à inatividade física (MacVICAR *et al.*, 1989). No entanto, existem poucos trabalhos publicados sobre os efeitos da realização de atividade física continuada em pacientes com neoplasias (WOODS, 1998).

A maioria das pesquisas epidemiológicas concluídas até o momento mostrou efeito benéfico da atividade física contra o câncer (LEE *et al.*, 1991; ENGER *et al.*, 1997). Entretanto, alguns estudos não encontraram efeitos claros, e poucos são aqueles que mostram efeitos negativos (ALBANES *et al.*, 1989; WHITTEMORE *et al.*, 1985).

Em um estudo longitudinal envolvendo 17.000 alunos da Universidade de Harvard, verificou-se que a taxa de mortalidade por câncer nesta população foi significativamente menor naqueles que dispendiam mais de 2000 kcal por semana em exercícios físicos, quando comparados com os que utilizavam menos de 500 kcal semanais para tal fim, enfatizando que a taxa de mortalidade por câncer foi a mais alta entre aqueles que pouco se exercitavam (PAFFENBARGER *et al.*, 1986). Segundo alguns autores, o risco de surgimento de câncer de reto poderia ser reduzido através da realização de cinco ou mais horas de exercício por semana (PAFFENBARGER *et al.*, 1987).

A *American Cancer Society* propõe, desde 1985, a prática de exercícios como protetora contra o câncer (EICHNER, 1987). Entretanto, ainda são necessárias mais pesquisas, uma vez que, até o momento, as investigações apresentam algumas dificuldades de interpretação, já que a atividade física não está contemplada somente durante a prática desportiva, mas também em determinadas ocupações, com maior ou menor intensidade. Os estudos realizados também devem ser interpretados com cautela, uma vez que não são inteiramente consistentes. Nenhum deles foi rigidamente controlado em relação a todos os vieses, como diferenças no *status* sócio-econômico, estado de saúde, dieta, massa corporal total, tabagismo e estilo de vida em geral da população estudada, além de outros fatores de risco desconhecidos para o câncer (ORTEGA *et al.*, 1998). É provável que indivíduos conscientes dos efeitos benéficos da realização de atividade física regular para a saúde também consumam uma dieta mais saudável. Com isso, discussões podem existir acerca da relação

inversa entre a prática de exercícios e a ocorrência de câncer investigada em muitos estudos epidemiológicos, nos quais a dieta pode exercer importante influência, e no entanto não ter sido considerada (WOODS, 1998). Demais pesquisadores ressaltam ainda que os métodos comumente utilizados para mensuração da atividade física, como atividade ocupacional, prática de esportes e atividades recreativas, tendem a subestimar o nível de atividade física praticado (POWELL *et al.*, 1989).

Vários mecanismos podem explicar o papel da atividade física regular na redução do risco de câncer. O primeiro deles seria a influência sobre o sistema imunológico. Acredita-se que a atividade física regular ativa o sistema imunológico de forma semelhante à que ocorre com uma infecção leve. O mecanismo seria o aumento na produção de interferon, que pode manter estimuladas as células NK (*Natural Killers*), fundamentais na luta imunológica antitumoral, no processo de metástases e infecções virais (WOODS *et al.*, 1994. WOODS, 1998). Foi verificado que o exercício regular pode aumentar a citotoxicidade das células NK esplênicas *in vitro* (HOFFMAN-GOETZ, 1994). No entanto, a atividade física em excesso pode resultar em imunossupressão (BRINES *et al.*, 1996). É importante ressaltar que esta hipótese pode não ser aplicada a todas as células do sistema imune (WOODS *et al.*, 1994).

De fato, sobre os tumores que não são muito sensíveis ao controle pela imunidade natural, o exercício exerce poucos efeitos, ou até efeitos negativos, estimulando a metástase tumoral. Isso irá depender das características do tumor (sensível ou não às células NK, por exemplo) e do exercício (tempo, duração, tipo e momento no qual é realizado) (ORTEGA *et al.*, 1998). Considerando esses aspectos, um bom planejamento do treinamento para atletas e desportistas pode impedir efeitos prejudiciais sobre o sistema imunológico, o que poderia diminuir o risco de surgimento de neoplasias (SHEPHARD e SHEK, 1994).

Outra possível explicação de como a atividade física regular pode auxiliar na prevenção do câncer de cólon está relacionada à regulação dos radicais livres. É sabido que a geração de moléculas reativas de oxigênio (radicais livres) pode causar danos genéticos nas células, contribuindo para o desenvolvimento do câncer, conforme discutido previamente (HENNEKENS, 1994; SANDLER, 1996). Apesar do exercício intenso estar associado à produção de radicais livres, a atividade física regular pode melhorar as defesas do organismo contra estes elementos através da regulação e adaptação da atividade de enzimas-chave varredoras de radicais livres (superóxido dismutase e glutathione peroxidase), como também dos níveis de antioxidantes no organismo (glutathione e tocoferóis) (JI, 1995). Infelizmente, ainda é desconhecido na literatura o grau de influência que estas mudanças induzidas pelo exercício exercem sobre o desenvolvimento do câncer (WOODS, 1998).

Outro importante efeito da atividade física está relacionado ao aumento da motilidade intestinal. A prática desportiva regular, principalmente aeróbia, pode estimular a peristalse, reduzindo o tempo de trânsito intestinal dos alimentos, provavelmente por um tônus parassimpático aumentado. Com isso, reduz-se a incidência de câncer de cólon por dimi-

nuição da oportunidade de exposição da mucosa colônica a potentes agentes carcinogênicos (STERNFELD, 1992; SANDLER, 1996), como também aos ácidos biliares, que vêm sendo acentuadamente descritos como possíveis promotores do câncer de cólon (HILL e ARIES, 1971). Alguns autores observaram que corredores de longa distância apresentaram menor concentração de ácidos biliares nas fezes quando comparados ao grupo controle, formado por indivíduos sedentários (SUTHERLAND *et al.*, 1991). Infelizmente, existe pouca informação na literatura sobre os efeitos do exercício físico no tempo de trânsito no cólon, e alguns estudos não encontraram efeitos significativos (SANDLER, 1996).

Foi conduzido um estudo no qual 10 voluntários saudáveis passaram 1 hora por dia, durante 1 semana, descansando em uma cadeira, correndo na esteira, ou pedalando em uma bicicleta ergométrica. O tempo total de trânsito intestinal foi acelerado pela realização de exercício físico moderado, porém o peso das fezes e a frequência de defecação não se alterou (OETTLE *et al.*, 1991). Estes resultados foram confirmados por demais pesquisadores em um estudo com 17 homens saudáveis (CORDAIN *et al.*, 1986).

Foram poucos os estudos que investigaram a relação entre a atividade ocupacional e o risco de câncer de cólon, e comumente suas metodologias são questionáveis. Em geral, observa-se risco elevado entre profissionais que desempenham tarefas administrativas, principalmente pelo fato de apresentarem estilo de vida sedentário, mais do que pela ocupação em si (SANDLER, 1996). Existem estudos que verificaram risco aumentado entre indivíduos que trabalham com madeiras, fibras sintéticas, amianto, solventes e combustíveis, talvez devido à exposição a partículas abrasivas e inalação de suas poeiras ou fumaças (PETERS *et al.*, 1989). Contudo, mais estudos são necessários para melhor elucidar os mecanismos envolvidos.

A obesidade, como consequência da inatividade física, parece também ser um fator de risco para o câncer colorretal, apesar dos dados disponíveis atualmente serem inconsistentes (SHIKE, 1996; SANDLER, 1996). Não está esclarecido se os riscos relacionados à obesidade são consequência da atividade física reduzida (SLATTERY *et al.*, 1988b) ou do elevado consumo energético (LYON *et al.*, 1987).

Foram acompanhados por 20 anos 17.595 alunos de Harvard através da aplicação de questionários coletando informações sobre estatura, massa corporal, características sócio demográficas e história médica. Observou-se que os 20% dos alunos que apresentaram maior massa corporal ao ingressar na universidade, e também durante os anos de realização da pesquisa, apresentaram risco estimado de desenvolver câncer de cólon 2,5 vezes maior, quando comparados ao grupo formado pelos 20% com menor peso no mesmo período. No entanto, quando ajustes foram feitos em relação ao nível de atividade física realizado pelos indivíduos, verificou-se que o risco aumentado foi encontrado apenas naqueles que eram fisicamente inativos (LEE *et al.*, 1991). Estes autores concluíram que o aumento no risco de câncer de cólon está associado à obesidade na fase adulta. Porém, para os indivíduos classificados como apresentando sobrepeso, que no entanto eram fisicamente ativos, não foi verificado risco aumentado. Os estudos que relacionam o sobrepeso

na adolescência e na fase adulta sugerem que a obesidade nos indivíduos jovens colabora para a futura predisposição ao câncer de cólon (SHIKE, 1996).

Não está esclarecido se a obesidade e a atividade física inadequada exercem efeitos independentes ou em conjunto quanto ao risco de câncer colorretal, uma vez que a atividade física reduzida comumente resulta em ganho de peso. A obesidade pode ser considerada como um dos importantes fatores relacionados ao risco desta enfermidade, assim como um determinante para o consumo energético elevado e a reduzida atividade física, uma vez que a qualidade da dieta e o nível de atividade física encontram-se diretamente relacionados à massa corporal (SHIKE, 1996).

CONCLUSÃO

Para que se possa definir o mecanismo preciso da dieta e da atividade física na carcinogênese do cólon, torna-se fundamental a elucidação da predisposição genética e seus mecanismos de interação com os fatores ambientais. A carência de estudos que abordam estes temas justifica muitos dos resultados inconsistentes encontrados na literatura. Quando se investigam os efeitos de fatores isolados sobre a carcinogênese, a influência de outros aspectos não controlados nos estudos observacionais pode ser tão significativa quanto a hipótese estudada, também contribuindo fortemente para as contradições verificadas.

Se o exercício físico pode reduzir a ocorrência de doenças coronarianas e câncer, ambas consideradas como as principais causas de morte nos países ocidentais, também pode contribuir não só para aumentar a longevidade desta população, como também melhorar a qualidade de vida.

Apesar dos mecanismos que justificam os efeitos benéficos da prática de exercícios regulares e da dieta saudável na prevenção do câncer de cólon estarem cada vez mais explorados cientificamente, existem ainda muitas questões a serem investigadas. Contudo, as informações atualmente disponíveis na literatura são relativamente suficientes para se fazer recomendações quanto a prevenção do câncer colorretal. Uma dieta restrita em carnes vermelhas e gorduras saturadas, com alto consumo de frutas, hortaliças e grãos reduz o risco de câncer colorretal, em conjunto com a realização regular de atividade física e prevenção da obesidade. É importante salientar que outros fatores ambientais vêm sendo amplamente estudados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal, como o fumo, certos medicamentos, ação hormonal, paridade, entre outros.

Sugere-se, ainda, que adultos acima de 50 anos de idade realizem testes de rotina anualmente para detecção de sangue nas fezes, principalmente indivíduos que apresentem moderado ou alto risco de desenvolvimento desta enfermidade. Estes cuidados constituem importantes fatores para a detecção precoce de tumores malignos, contribuindo, assim, para a redução da morbidade e mortalidade por câncer de cólon.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- ALBANES, D.; BLAIR, A.; TAYLOR, P.R. Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. *Am J Public Health*, Washington, DC, v.79, n.6, p.44-750, 1989.
- ALBERTS, D.S.; EINSPAHR, J.; RITENBAUGH, C.; AICKIN, M.; REES-McGEE, S.; A TWOOD, J.; EMERSON, S.; MASON-LIDDIL, N.; BETTINGER, L.; PATEL, J.; BELLA-PRAVALU, S.; RAMANUJAM, P.S.; PHELPS, J.; CLARK, L. The effect of wheat bran fiber and calcium supplementation on rectal mucosa proliferation rates in patients with resected adenomatous colorectal polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Baltimore, v.6, n.3, p.161-169, 1997.
- ALBERTS, D.S.; MARTINEZ, M.E.; ROE, D.J.; GUILLEN-RODRIGUEZ, J.M.; MARSHALL, J.R.; VAN LEEUWEN, J.B.; REID, M.E.; RITENBAUGH, C.; VARGAS, P.A.; BHATTACHARYYA, A.B.; EARNEST, D.L.; SAMPLINER, R.E.; PARISH, D.; KOONCE, K.; FALES, L. Lack of effect of high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med*, Boston, v.342, n.16, p.1156-1162, 2000.
- BARON, J.A.; TOSTESON, T.D.; WARGOVICH, M.J.; SANDLER, R.; MANDEL, J.; BOND, J.; HAILE, R.; SUMMERS, R.; VAN STOLK, R.; ROTHSTEIN, R. Calcium supplementation and rectal mucosal proliferation: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.87, n.17, p.1303-1307, 1995.
- BOSTICK, R.M.; POTTER, J.D.; FOSDICK, L.; GRAMBSCH, P.; LAMPE, J.W.; WOOD, J.R.; LOUIS, T.A.; GANZ, R.; GRANDITS, G. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation: a preliminary randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.85, n.2, p.132-141, 1993.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estatísticas de mortalidade, Brasil, 1987. Brasília: Centro de Documentação, 1988. 96 p.
- BREHIER, A.; TOMASSETT, M. Human colon cell line HT-29: characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in the established human cancer cell lines in culture. *Cancer Res*, Baltimore, v.42, n.6, p.1116-1119, 1982.
- BRINES, R.; HOFFMAN-GOETZ, L.; PEDERSEN, B.K. Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today*, Barking, v.17, n.6, p.252-254, 1996.
- CLARK, L.C.; COMBS, G.F. Jr.; TURNBULL, B.W.; SLATE, E.H.; CHALKER, D.K.; CHOW, J.; DAVIS, L.S.; GLOVER, R.A.; GRAHAM, G.F.; GROSS, E.G.; KRONGRAD, A.; LESHER Jr., J.L.; PARK, H.K.; SANDERS Jr., B.B.; SMITH, C.L.; TAYLOR, J.R. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *JAMA*, Chicago, v.276, n.24, p.1957-1963, 1996.
- CLARK, L.C.; HIXSON, L.J.; COMBS Jr., G.F.; REID, M.E.; TURNBULL, B.W.; SAMPLINER, R.E. Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Baltimore, v.2, n.1, p.41-46, 1993.
- CORDAIN, L.; LATIN, R.W.; BEHNKE, J.J. The effect of an aerobic running program on bowel transit time. *J Sports Med Phys Fitness*, Torino, v.26, n.1, p.101-104, 1986.
- DeCOSSE, J.J.; MILLER, H.H.; LESSER, M.L. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.81, n.17, p.1290-1297, 1989.
- DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.66, n.6, p.1191-1308, 1981.
- EICHNER, E.R. Exercise, lymphokines, calories and cancer. *Physician Sports Med*, New York, v.15, n.6, p.109-116, 1987.

- ENGER, S.M.; LONGNECKER, M.P.; LEE, E.R.; FRANKL, H.D.; HAILE, R.W. Recent and past physical activity and prevalence of colorectal adenomas. *Br J Cancer*, Basingstoke, v.75, n.5, p.740-745, 1997.
- FAUCI, A.S.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K.J.; WILSON, J.D.; MARTIN, J.B.; KASPER, D.L.; HAUSER, S.L.; LONGO, D.L. *Harrison Medicina Interna*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1998, v.2, p.610-612.
- GARLAND, C.F.; GARLAND, F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*, London, v.9, n.3, p.227-231, 1980.
- GARLAND, C.F.; GARLAND, F.C.; SHAW, E.K.; COMSTOCK, G.S.; HELSING, K.J.; GORHAM, E.D. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*, London, v.2, n.8673, p.1176-1178, 1989.
- GARLAND, C.F.; SHEKELLE, R.B.; BARRETT-CONNOR, E.; CRIQUI, M.H.; ROSSOF, A.H.; PAUL, O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*, London, v.1, n.8424, p.307-309, 1985.
- GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E.B.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; ASCHERIO, A.; WILLETT, W.C. Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colorectal cancer in men. *Cancer Res*, Baltimore, v.54, n.9, p. 2390-2397, 1994.
- GIOVANNUCCI, E.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; RIMM, E.B.; TRICHOPOULOS, D.; ROSNER, B.A.; SPEIZER, F.E.; WILLETT, W.C. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.85, n.11, p.875-884, 1993.
- GIOVANNUCCI, E.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.; RIMM, E.B.; WILLETT, W.C. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.84, n.2, p.91-98, 1992.
- GLINGHAMMAR, B.; VENTURI, M.; ROWLAND, I.R.; RAFTER, J.J. Shift from a dairy product-rich to a dairy product-free diet: influence on cytotoxicity and genotoxicity of fecal water – potential risk factors for colon cancer. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.66, n.5, p.1277-1282, 1997.
- GOULD, K.A.; DOVE, W.F. Action of Min and Mon 1 on neoplasia in ectopic intestinal grafts. *Cell Growth Differ*, Baltimore, v.7, n.10, p.1361-1368, 1996.
- GOVERS, M.J.; TERMONT, D.S.; LAPRE, J.A.; KLEIBEUKER, J.H.; VONK, R.J.; VAN DER MEER, R. Calcium in milk products precipitates intestinal fatty acids and secondary bile acids and thus inhibits colonic cytotoxicity in humans. *Cancer Res*, Baltimore, v.56, n.14, p.3270-3275, 1996.
- HEILBRUN, L.K.; HANKIN, J.H.; NOMURA, A.M.; STEMMERMANN, G.N. Colon cancer and dietary fat, phosphorous, and calcium in Hawaiian-japanese men. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.43, n.2, p.306-309, 1986.
- HENNEKENS, C.H. Antioxidant vitamins and cancer. *Am J Med*, Newton, v.97, n.3A(S), p.2S-4S, 1994.
- HILL, M.J. Diet, physical activity and cancer risk. *Public Health Nutr*, New York, v.2, n.3a, p.397-401, 1999.
- HILL, M.J.; ARIES, V.C. Faecal steroid composition and its relationship to cancer of the large bowel. *J Pathol*, Chichester, v.104, n.2, p.129-139, 1971.
- HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc*, Baltimore, v.26, n.2, p.157-163, 1994.
- HOLT, P.R. Dairy foods and prevention of colon cancer: human studies. *J Am Coll Nutr*, New York, v.18, n.5S, p.379S-391S, 1999.
- HOWE, G.R.; BENITO, E.; CASTELLETO, R.; CORNEE, J.; ESTEVE, J.; GALLAGHER, R.P.; ISCOVICH, J.M.; DENG-AO, J.; KAAKS, R.; KUNE, G.A. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and the rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.84, n.24, p.1887-1896, 1992.

- HYMAN, J.; BARON, J.A.; DAIN, B.J.; SANDLER, R.S.; HAILE, R.W.; MANDEL, J.S.; MOTT, L.A.; GREENBERG, E.R. Dietary and supplemental calcium and the recurrence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Baltimore, v.7, n.4, p.291-295, 1998.
- JACOBS, L.R. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, Philadelphia, v.17, n.4, p.747-760, 1988.
- JACQUES, P.F.; FELSON, D.T.; TUCKER, K.L.; MAHNKEN, B.; WILSON, P.W.; ROSENBERG, I.H.; RUSH, D. Plasma 25-hydroxyvitamin D in its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.66, n.4, p.929-936, 1997.
- JL, L.L. Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sport Sci Rev*, Lexington, v.23, p.135-166, 1995.
- KADLUBAR, F.F.; BUTLER, M.A.; KADERLIK, K.R.; CHOU, H.C.; LANG, N.P. Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, Research Triangle Park, v.98, p.69-74, 1992.
- KLATSKY, A.L.; ARMSTRONG, M.A.; FRIEDMAN, G.D.; HIATT, R.A. The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.128, n.5, p. 1007-1015, 1988.
- KUNE, S.; KUNE, G.A.; WATSON, L.F. Case-control study of dietary etiological factors: The Melbourne colorectal cancer study. *Nutr Cancer*, Hillsdale, v.9, n.1, p.21-42, 1987.
- LAPRE, J.A.; DE VRIES, H.T.; TERMONT, D.S.M.L.; KLEIBEUKER, J.H.; DE VRIES, E.G.E.; VAN DER MEER, R. Mechanism of the protective effect of supplemental dietary calcium on cytolytic activity of fecal water. *Cancer Res*, Baltimore, v.53, n.2, p.248-253, 1993.
- LEE, I.M.; PAFFENBARGER Jr., R.S.; HSIEH, C. Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.83, n.18, p.1324-1329, 1991.
- LIPKIN, M. NEWMARK, H. Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med*, Boston, v.313, n.22, p.1381-1384, 1985.
- LOINTIER, P.; WARGOVICH, M.J.; SAEZ, S.; LEVIN, B.; WILDRICK, D.M.; BOMAN, B.M. The role of vitamin D in the proliferation of a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res*, Athens, v.7, n.4B, p.817-821, 1987.
- LONGNECKER, M.P.; GERHARDSSON, L.E.; VERDIER, M.; FRUMKIN, H.; CARPENTER, C. A case-control study of physical activity in relation to risk of cancer of the right colon and the rectum in men. *Int J Epidemiol*, London, v.24, n.1, p.42-50, 1995.
- LORE, F.; DI CAIRANO, G.; DI PERRI, G. Vitamin D status in the extreme age of life. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v.137, n.3, p.209-211, 1986.
- LYON, J.L.; MAHONEY, A.W.; WEST, D.W.; GARDNER, J.W.; SMITH, K.R.; SORENSON, A.W.; STANISH, W. Energy intake: its relationship to colon cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.78, n.5, p.853-861, 1987.
- MacLENNAN, R.; MACRAE, F.; BAIN, C.; BATTISTUTTA, D.; CHAPUIS, P.; GRATTON, H.; LAMBERT, J.; NEWLAND, R.C.; NGU, M.; RUSSEL, A. The Australian Polyp Prevention Project. Randomized trial of fat, fiber and β -carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.87, n.23, p.1760-1766, 1995.
- MacLENNAN, W.J.; HAMILTON, J.C. Vitamin D supplements and 25-hydroxyvitamin D in the elderly. *Br Med J*, Oxford, v.2, n.6091, p.859-861, 1997.
- MacVICAR, M.G.; WINNINGHAM, M.L.; NICKEL, J.L. Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs Res*, New York, v.38, n.6, p.348-351, 1989.
- McKEOWN-EYSEN, G.E.; BRIGHT-SEE, E. Dietary factors in colon cancer: international relationships. An update. *Nutr Cancer*, Hillsdale, v.7, n.4, p.251-253, 1985.

- McMICHAEL, A. J.; POTTER, J.D. Repr oduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a r eview and hypotesis. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.65, n.6, p.1201-1207, 1980.
- MOORE, M.A.; PARK, C.B.; TSUDA, H. Physical exercise: a pillar for pr evention? *Eur J Cancer Prev*, Oxford, v.7, n.3, p.177-193, 1998.
- MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; MA YES, P.A.; RODWELL, V.W. Harper: Bioquímica. São Paulo: Atheneu, 1994, p.600.
- NEGRI, E.; LA VECCHIA, C.; D'A VANZO, B.; FRANCESCHI, S. Calcium, dairy pr oducts, and colorectal cancer. *Nutr Cancer*, Hillsdale, v.13, n.4, p.255-262, 1990.
- NELSON, R.L. Dietary ir on and colorectal cancer risk. *Free Radic Biol Med*, Tarrytown, v.12, n.2, p.161-168, 1992.
- NELSON, R.L.; DAVIS, F.G.; SUTTER, E.; SOBIN, L.H.; KIKENDALL, J.W.; BOWEN, P. Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.86, n.6, p.455-460, 1994.
- NOMURA, A.; HEILBRUN, L.K.; MORRIS, J.S.; STEMMERMANN, G.N. Serum selenium and the risk of cancer , by specific sites: case-control analysis of pr ospective data. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.79, n.1, p.103-108, 1987.
- OETTLE, G.J. Effect of moderate exer cise on bowel habit. *Gut*, London, v.32, n.8, p.941-944, 1991.
- ORTEGA, E.; PETERS, C.; BARRIGA, C.; LÖTZERICH, H. A atividade física r eduz o risco de câncer? *Rev Bras Med Esporte*, São Paulo, v.4, n.3, p.81-86, 1998.
- PAFFENBARGER Jr.; R.S.; HYDE, R.T.; WING, A.L. Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a pr eliminary report. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.45, n.1S, p.312S-317S, 1987.
- PAFFENBARGER Jr.; R.S.; HYDE, R.T.; WING, A.L.; HSIEH, C.C. Physical activity, all-cau-se mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*, Boston, v.314, n.10, p.605-613, 1986.
- PETERS, R.K.; GARABRANT, D.H.; YU, M.C.; MACK, T.M. A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res*, Baltimore, v.49, n.19, p.5459-5468, 1989.
- PETERS, R.K.; PIKE, M.C.; GARABRANT, D.; MACK, T.M. Diet and colon cancer in Los Angeles county, Califor nia. *Cancer Cau-ses Control*, Oxford, v.3, n.5, p.457-473, 1992.
- PHILLIPS, R.L.; GARFINKEL, L.; KUZMA, J.W.; BEESON, W.L.; LOTZ, T.; BRIN, B. Mortality among Califor nia Seventh-Day Adventists for selected cancer sites. *J. Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.65, n.5, p.1097-1107, 1980.
- POTTER, J.D. Colon cancer – do the nutritional epidemiology, the gut physiology and the molecular biology tell the same story? *J Nutr*, Bethesda, v.123, n.2S, p.418S-423S, 1993.
- _____. Dietary fiber, vegetables and cancer. *J Nutr*, Bethesda, v.118, n.12, p.1591-1592, 1988.
- POTTER, J.D.; SLATTERY, M.L.; BOSTICK, R.M.; GAPSTUR, S.M. Colon cancer: a r eview of the epidemiology. *Epidemiol Rev*, Baltimore, v.15, n.2, p.499-545, 1995.
- POWELL, K.E.; CASPERSEN, C.J.; KOPLAN, J.P.; FORD, E.S. Physical activity and chr onic diseases. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.49, n.5S, p.999S-1006S, 1989.
- PRITCHARD, R.S.; BARON, J.A.; GERHARDSSON DE VERDIER, M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of color ectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Baltimore, v.5, n.11, p.897-900, 1996.
- RIBOLI, E.; CORNEE, J.; MACQUAR T-MOULIN, G.; KAAKS, R.; CASAGRANDE, C.; GUYADER, M. Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. *Am J Epidemiol*, Batimore, v.134, n.2, p.157-166, 1991.

- ROSEN, M.; NYSTROM, L.; WALL, S. Diet and cancer mortality in the counties of Sweden. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.127, n.1, p.42-49, 1988.
- ROZEN, P.; FIREMAN, Z.; FINE, N.; WAX, Y.; RON, E. Oral calcium supplements increased rectal epithelial proliferation of persons at risk of colorectal cancer. *Gut*, London, v.30, n.5, p.650-655, 1988.
- SALONEN, J.T.; SALONEN, R.; LAPPETELAINEN, R.; MAENPAA, P.H.; ALFTHAN, G.; PUSKA, P. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data. *Br Med J*, Oxford, v.290, n.6466, p.417-420, 1985.
- SANDLER, R.S. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, Philadelphia, v.25, n.4, p.717-735, 1996.
- SCHATZKIN, A.; LANZA, E.; CORLE, D.; LANCE, P.; IBER, F.; CAAN, B.; SHIKE, M.; WEISSFELD, J.; BURT, R.; COOPER, M.R.; KIKENDALL, J.W.; CAHILL, J.; FREEDMAN, L.; MARSHALL, J.; SCHOEN, R.E.; SLATTERY, M. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med*, Boston, v.342, n.16, p.1149-1155, 2000.
- SHABAHANG, M.; BURAS, R.R.; DA VOODI, F.; SCHUMAKER, L.M.; NAUTA, R.J.; EVANS, S.R.T. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor as a marker of human colon carcinoma cell line differentiation and growth inhibition. *Cancer Res*, Baltimore, v.53, n.16, p.3712-3718, 1993.
- SHEPHARD, R.J.; SHEK, P.N. Potential impact of physical activity and sport on the immune system – a brief review. *Br J Sports Med*, Guildford, v.28, n.4, p.247-255, 1994.
- SHIKE, M. Body weight and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.63, n.3S, p.442S-444S, 1996.
- _____. Diet and lifestyle in the prevention of colorectal cancer: an overview. *Am J Med*, Newton, v.106, n.1A, p.11S-15S, 1999.
- SHIKE, M.; WINAWER, S.J.; GREENWALD, P.H.; BLOCH, A.; HILL, M.J.; SWAROOP, S.V. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ*, Geneva, v.68, n.3, p.377-385, 1990.
- SICHERI, R.; EVERHART, J.E.; MENDONÇA, G.A.S. Dieta e mortalidade para os tipos mais frequentes de câncer no Brasil: um estudo ecológico. *Cad Saude Públ*, Rio de Janeiro, v.12, n.1, p.53-59, 1996.
- SLATTERY, M.L.; SCHUMACHER, M.C.; SMITH, K.R.; WEST, D.W.; ABD-ELGHANY, N. Physical activity, diet and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.128, n.5, p.989-999, 1988b.
- SLATTERY, M.L.; SORENSON, A.W.; FORD, M.H. Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.128, n.3, p.504-514, 1988a.
- 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. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.139, n.1, p.1-15, 1994.
- STERNFELD, B. Cancer and the protective effect of physical activity: the epidemiological evidence. *Med Sci Sports Exerc*, Baltimore, v.24, n.11, p.1195-1209, 1992.
- SUTHERLAND, W.H.; NYE, E.R.; MacFARLANE, D.J.; ROBERTSON, M.C.; WILLIAMSON, S.A. Fecal bile acid concentration in distance runners. *Int J Sports Med*, Stuttgart, v.12, n.6, p.533-536, 1991.
- THOMAS, M.G.; BROWN, G.R.; ALISON, M.R.; WILLIAMSON, R.C. Divergent effects of epidermal growth factor and calcipotriol on human rectal cell proliferation. *Gut*, London, v.35, n.12, p.1742-1746, 1994a.
- THOMAS, M.G.; NUGENT, K.P.; FORBES, A.; WILLIAMSON, R.C. Calcipotriol inhibits rectal epithelial cell proliferation in ulcerative proctocolitis. *Gut*, London, v.35, n.12, p.1718-1720, 1994b.

- TROCK, B.; LANZA, E.; GREENWALD, P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.82, n.8, p.650-661, 1990.
- TURESKY, R.J.; LANG, N.P.; BUTLER, M.A.; TEITEL, C.H.; KADLUBAR, F.F. Metabolic activation of carcinogenic heterocyclic aromatic amines by human liver and colon. *Carcinogenesis*, Oxford, v.12, n.10, p.1839-1845, 1991.
- VAN DER BRANDT, P.A.; GOLDBOHM, R.A.; VAN'T VEER, P.; BODE, P.; DORANT, E.; HERMUS, R.J.; STURMANS, F. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.85, n.3, p.224-229, 1993.
- VAN DER MEER, R.; WELBERG, J.W.; KUIPERS, F.; KLEIBEUKER, J.H.; MULDER, N.H.; TERMONT, D.S.; VONK, R.J.; DE VRIES, H.T.; DE VRIES, E.G. Effects of supplemental dietary calcium on the intestinal association of calcium, phosphate, and bile acids. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.99, n.6, p.1653-1659, 1990.
- WARGOVICH, M.J. New dietary anticarcinogens and prevention of gastrointestinal cancer. *Dis Colon Rectum*, Baltimore, v.31, n.1, p.72-75, 1988.
- WHITING, S.J. Safety of some calcium supplements questioned. *Nutr Rev*, Washington, v.52, n.3, p.95-97, 1994.
- WHITTEMORE, A.S.; PAFFENBARGER Jr., R.S.; ANDERSON, K.; LEE, J.E. Early precursors of site-specific cancers in college men and women. *J Natl Cancer Inst*, Bethesda, v.74, n.1, p.43-51, 1985.
- WILLETT, W.C.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.A.; SPEIZER, F.E. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*, Boston, v.323, n.24, p.1664-1672, 1990.
- WOODS, J.A. Exercise and resistance to neoplasia. *Can J Physiol Pharmacol*, Ottawa, v.76, n.5, p.581-588, 1998.
- WOODS, J.A.; DAVIS, J.M.; KOHUT, M.L.; GHAFFAR, A.; MAYER, E.P.; PATE, R.R. Effects of exercise on the immune response to cancer. *Med Sci Sports Exerc*, Baltimore, v.26, n.9, p.1109-1115, 1994.
- WÜRZELMANN, J.I.; SILVER, A.; SCHREINEMACHERS, D.M.; SANDLER, R.S.; EVERSON, R.B. Iron and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Baltimore, v.5, n.7, p.503-507, 1996.

Recebido para publicação em 13/08/2001