

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Escola Nacional de Saúde Pública

**Dieta e tumores de cérebro em adultos: um estudo caso-
controle no Rio de Janeiro, Brasil.**

Tese apresentada à Escola Nacional de
Saúde Pública para a obtenção do título de
Doutor em Saúde Pública

Aluna: Rosângela Alves Pereira
Orientador: Sérgio Koifman

Rio de Janeiro, setembro de 2000

“Quando médicos de grande perícia tiverem desenvolvido a cura de enfermidades por meio de alimentos, prescrevendo alimentos simples e proibindo às pessoas viver como escravos de seus desejos, é indubitável que se reduzirá a incidência de males crônicos e haverá imensa melhora na saúde geral de toda a humanidade.”

‘Abdu’l-Bahá

(Selections from the writings of ‘Abdu’l-Bahá, p. 156)

Aos meus filhos

Agradecimentos

Ao Eduardo, pelo muito que tem me estimulado e por me dar tranquilidade nos momentos mais difíceis.

Ao Fernando, Nuno, Ana Lia e Gabriel que são o meu maior incentivo, viveram a minha ausência mas, na sua escala de prioridades, colocaram o trabalho da mamãe como muito importante.

Ao Sérgio Koifman, pela orientação e pela imensa paciência.

Minha gratidão à Gina, pelo companheirismo e pela grande ajuda.

À Célia Leitão, pelo auxílio e orientação inestimáveis na elaboração do questionário e no encaminhamento da pesquisa, sempre disposta a ouvir e trazendo valiosas contribuições.

Agradeço à Vânia pelo estímulo e por sempre acreditar; também pela participação nas entrevistas, nos contatos com hospitais, telefonemas, idas e vindas, a disponibilidade dos dados do consultório, supervisão de bolsistas, enfim muita coisa ...

Serei sempre grata à Rosely Sichieri, pelo grande incentivo e por estar sempre disponível para ler os rascunhos e dar valiosas opiniões e sugestões. Uma grande amiga que, com grande competência, tem trazido contribuições inéditas na área da Epidemiologia Nutricional no Brasil.

Agradeço o apoio dos colegas do Departamento de Nutrição Social e Aplicada, do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aos Serviços de Neurocirurgia e à Direção dos Hospitais que tiveram a gentileza de nos permitir realizar as entrevistas.

Agradeço aos entrevistados que, na angústia da incerteza e da dor, se dispuseram a responder a um extenso questionário.

Também sou grata às entrevistadoras que, com boa vontade, esforço e competência partilharam as dificuldades práticas envolvidas na realização de um trabalho como este: Alessandra, Daniele, Fabrícia, Glória, Nadja, Patrícia, Raíssa, Viviane Mukim e Viviane Borges.

No caminho percorrido até atingir esta etapa, muitas e muitas pessoas passaram e deixaram, além de muitas saudades, estímulo e incentivo. Eu não teria conseguido completar mais esta etapa de vida se não tivesse recebido desde pequena as orientações e o apoio de meus padrinhos Zuleika e Amaro Araújo, hoje já falecidos, mas vivos em meu coração.

Gostaria de agradecer todos que me ajudaram a crescer como profissional e como mulher, mãe e cidadã, principalmente, à solidariedade que sempre encontrei nas minhas grandes amigas.

Resumo

Os tumores de cérebro vêm ganhando importância devido ao aparente aumento da sua incidência e por sua alta letalidade. Não está, ainda, esclarecido se a elevação das taxas de tumores cerebrais é reflexo da modificação do risco de desenvolver a doença, ou se é consequência da melhoria dos métodos de diagnóstico, porque, apesar dos avanços na pesquisa epidemiológica e de genética molecular, a etiologia dos tumores de cérebro permanece desconhecida. A investigação da associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro tem considerado os compostos N-nitroso como favorecedores do desenvolvimento desses tumores, e as vitaminas C e E atuando como protetores. Desenvolve-se na Região Metropolitana do Rio de Janeiro um estudo caso-controle de base hospitalar com o objetivo de determinar a magnitude da associação entre fatores de risco ambientais e os tumores de cérebro em adultos. São definidos como casos indivíduos de 30-65 anos, residentes na mesma região, internados em hospitais específicos com tumor primário de cérebro. Os controles são indivíduos internados nas mesmas instituições, pareados por sexo e frequência de idade, residentes na mesma área, excluídos os que tiverem diagnóstico de câncer ou de nosologias que tenham os componentes da dieta entre os seus fatores de risco. Para a obtenção dos dados utiliza-se um questionário com questões referentes à exposição a fatores de risco diversos como campos eletromagnéticos, exposições ocupacionais, radiação ionizante; defensivos agrícolas, contato com animais, uso de tabaco, álcool e medicamentos, antecedentes familiares de câncer; história de traumatismo craniano e os padrões de alimentação na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico. Esta tese, composta por um conjunto de quatro artigos, explora algumas das questões mais relevantes que emergem no estudo da epidemiologia dos tumores de cérebro, particularmente, os métodos empregados na avaliação do papel que os fatores da dieta exercem no desenvolvimento destes tumores. Os dois primeiros artigos são uma revisão crítica da literatura científica publicada sobre a validação de métodos de avaliação do relato retrospectivo de dieta pregressa e sobre as evidências da associação entre dieta e câncer. O terceiro artigo apresenta os resultados da validação do instrumento utilizado para averiguar a dieta praticada na adolescência e o quarto, a análise dos dados obtidos no estudo-piloto da investigação de desenho caso-controle descrita acima. Este trabalho permitiu demonstrar que a investigação retrospectiva do consumo de alimentos é um estimador mais confiável do padrão alimentar pregresso do que as informações sobre dieta recente. Um questionário de frequência do consumo de alimentos foi desenvolvido e validado para ser aplicado em investigações sobre a associação entre dieta e doenças crônicas. Estudos que analisaram a associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos revelaram associações moderadas entre o consumo de alimentos ricos em compostos N-nitroso e o consumo reduzido de frutas e vegetais com essa neoplasia. Por outro lado, os resultados preliminares do estudo caso-controle em andamento no Município do Rio de Janeiro indicaram um possível aumento do risco de tumor de cérebro relacionado ao consumo de produtos industrializados na adolescência e de colesterol no período anterior ao diagnóstico, mesmo quando as estimativas foram ajustadas pelo consumo total de energia e por histórico de casos de câncer na família. A continuidade deste estudo permitirá, futuramente, o desenvolvimento de análises mais específicas das variáveis de risco e a inclusão de outras co-variáveis, particularmente, o tipo histológico.

Palavras-chave: tumor de cérebro, epidemiologia, consumo de alimentos, dieta pregressa, validade, câncer.

Abstract

Brain tumors are gaining interest because of the apparent increase of its incidence rates and death-fatality. It is not clear if the increasing rates of brain tumors are the result of change in risk or if it is due to the improvement on diagnosis technology. Despite advances in epidemiological and molecular genetic studies, the etiology of brain tumors remains unknown. The hypothesis relating food intake and brain tumors states that N-nitroso compounds might be related to brain cancer risk and that vitamins C and E can protect against its development. A hospital-based case-control study has been carrying out in Rio de Janeiro Metropolitan Area since 1999 in order to determine the association between environmental risk factors and brain tumors in adults. Cases are 30-65 years old subjects, living in the study area, with primary brain tumor identified among selected hospitals in-patients. Controls are identified among in-patients of the same hospitals, frequency age and sex matched, living in the same area, excluding those with diagnosis of cancer or diet related diseases. Data are obtained by interview asking about electric-magnetic fields exposure, occupational exposures, ionizing radiation, pesticides, animals, tobacco, alcohol, medicines, family history of cancer, head trauma and food intake pattern during adolescence and in the year before diagnosis. This thesis includes a set of papers exploring some of the most relevant questions in brain tumors epidemiology, particularly, the methods used in the assessment of the role of dietary factors on brain cancer development. The first article is a critical review of the scientific literature on the validation of retrospective diet report. The second one is a review of scientific literature assessing the relationships between dietary factors and brain tumors in adults. The third one presents the results of a food frequency questionnaire validation study used to ascertain the dietary pattern in adolescence; finally, the last one, analyzes a pilot-study data from the case-control investigation described above. Our results suggest that the retrospective ascertainment of diet items consumption is a more reliable estimator of past diet intake than data provided by recent recall. A food frequency questionnaire aiming to be used in studies analyzing the association between diet and chronicle diseases was organized and validated. Previous studies investigating the association between brain cancer and diet pattern revealed moderated risk estimates with N-nitroso enriched foods and low fruit and vegetable intake. On the other hand, preliminary results observed in our on-going case-control study on adult brain cancer and diet show a moderate association with past consumption of industrialized items and high level of cholesterol intake in the year before the diagnosis even after adjustment for total energy consumption and familial history of cancer. Further data collection will allow us to ascertain more detailed estimates of adult brain cancer and diet patterns and take into account specific histologic groups.

key words: brain tumor, epidemiology, food intake, remote diet, validity, cancer.

Índice

1. INTRODUÇÃO	10
1. EPIDEMIOLOGIA DOS TUMORES DE CÉREBRO EM ADULTOS	
2. FATORES DA DIETA ASSOCIADOS AOS TUMORES DE CÉREBRO EM ADULTOS	
3. FATORES DA DIETA ASSOCIADOS AOS TUMORES DE CÉREBRO EM ADULTOS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE NO RIO DE JANEIRO	
4. JUSTIFICATIVA	
5. O PROJETO DE PESQUISA E A ESTRUTURA DA TESE	
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
2. ARTIGO 1: USO DO QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA NA AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR PREGRESSO	34
INTRODUÇÃO	
ESTUDOS ANALISADOS	
RESULTADOS DOS ESTUDOS	
COMENTÁRIOS	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
3. ARTIGO 2: ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DA DIETA E TUMORES DE CÉREBRO EM ADULTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA.....	62
INTRODUÇÃO	
SELEÇÃO DOS ARTIGOS	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DOS ESTUDOS AVALIADOS	
ASSOCIAÇÃO ENTRE DIETA E CÂNCER	
DISCUSSÃO	
CONCLUSÕES	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
4. ARTIGO 3: VALIDADE DE QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DO CONSUMO DE ALIMENTOS (QFCA) NA ESTIMAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR PREGRESSO	102
INTRODUÇÃO	
MATERIAL E MÉTODOS	
RESULTADOS	
DISCUSSÃO	
CONCLUSÕES	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXO 4.1: ÍTENS ALIMENTARES INCLUÍDOS NOS GRUPOS DE ALIMENTOS	
5. ARTIGO 4: FATORES DA DIETA E TUMORES DE CÉREBRO EM ADULTOS: ESTUDO-PILOTO DE UMA INVESTIGAÇÃO DE DESENHO CASO-CONTROLE NO RIO DE JANEIRO, BRASIL	124
INTRODUÇÃO	
MATERIAL E MÉTODOS	
RESULTADOS	
DISCUSSÃO	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXO 5.1: ÍTENS ALIMENTARES INCLUÍDOS NOS GRUPOS DE ALIMENTOS:	
6. COMENTÁRIOS FINAIS	150
7. LISTA GERAL DAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	153

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

Figura 1.1: Taxa de mortalidade por tumores primários de cérebro na população de 30 a 69 anos de idade, Brasil, 1980-995.....	12
Figura 5.1: Consumo de energia na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico de casos de tumor de cérebro e de controles hospitalares. Rio de Janeiro, 2000.....	143
Quadro 2.1. Características gerais dos estudos analisados.....	55
Quadro 2.2. Procedimentos utilizados na análise dos dados.....	57
Quadro 3.1: Características metodológicas dos estudos que analisam a associação entre dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).....	93
Quadro 3.2: Fatores da dieta não associados estatisticamente com tumores de cérebro em adultos (1986-1999).....	100
Tabela 2.1. Coeficientes de correlação obtidos na comparação do consumo de nutrientes entre os relatos original e retrospectivo.....	58
Tabela 2.2. Coeficientes de correlação obtidos na comparação do consumo de alimentos entre os relatos original e retrospectivo.....	59
Tabela 2.3. Coeficientes de correlação obtidos na comparação do consumo de alimentos e nutrientes entre os relatos original e atual de investigações selecionadas.....	60
Tabela 3.1: Características dos casos e controles investigados nos estudos sobre dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).....	96
Tabela 3.2: Associações positivas observadas entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).....	98
Tabela 3.3: Associações inversas observadas entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).....	99
Tabela 4.1: Padrão de alimentação atual do grupo investigado: frequência diária de consumo de grupos alimentares.....	118
Tabela 4.2: Comparação entre o consumo de alimentos referido no registro de base e no relato retrospectivo	119
Tabela 4.3: Coeficientes de correlação linear e intervalos de confiança entre o consumo de nutrientes selecionados no consumo alimentar de base e no relato retrospectivo.....	120
Tabela 4.4: Comparação entre o grupo entrevistado e o grupo não entrevistado.....	120
Tabela 4.5: Padrão alimentar de indivíduos entrevistados e não-entrevistados: prevalência da referência aos alimentos no registro de base	121
Tabela 5.1: Padrão de dieta de casos de tumor de cérebro e controles hospitalares, Rio de Janeiro, 2000.....	142
Tabela 5.2: Consumo de alimentos na adolescência de casos de tumor de cérebro e de controles hospitalares, Rio de Janeiro, 2000.....	144
Tabela 5.3: Consumo de alimentos no ano anterior ao diagnóstico de casos de tumor de cérebro e de controles hospitalares, Rio de Janeiro, 2000.....	145
Tabela 5.4: Risco de tumor de cérebro em adultos e consumo de alimentos na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, Rio de Janeiro, 2000.....	146
Tabela 5.5: Risco de tumor de cérebro associado com o consumo de produtos industrializados na adolescência e com o consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico, estimado através da análise de regressão logística.....	147

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1. Epidemiologia dos tumores de cérebro em adultos

Embora sejam percebidos como doença rara, os tumores de cérebro vêm ganhando importância no cenário da epidemiologia do câncer devido ao aparente aumento da sua incidência e por sua alta letalidade. Podem ser considerados um dos tumores que mais rapidamente levam ao óbito e apenas a metade dos indivíduos diagnosticados com câncer de cérebro sobrevivem um ano após o diagnóstico. Os tumores de cérebro são a segunda mais importante causa de morte relacionada com doenças neurológicas (a primeira são os acidentes vasculares cerebrais) e constituem o décimo câncer mais fatal (Preston-Martin & Mack, 1996). Na Escócia, um estudo mostrou que os tumores de cérebro são a oitava localização neoplásica mais incidente em indivíduos com menos de 65 anos e a quarta mais comum em indivíduos com menos de 45 anos de idade, sendo responsável por 10,7% das mortes por câncer nesse grupo (Grant, Collie & Counsell, 1996).

Mais de 90% dos tumores que atingem o sistema nervoso, ocorrem no cérebro ou nas suas proximidades. Raramente são observados tumores nas células nervosas propriamente ditas; os tumores de cérebro desenvolvem-se, principalmente, nas células da glia, que formam a estrutura de sustentação das células nervosas (Thomas & Inskip, s/d).

Entre os adultos, os tumores intracranianos mais frequentes são gliomas, meningiomas e neuromas. Os gliomas são classificados em sub-tipos de acordo com a semelhança histológica entre as células tumorais e as células gliais, e podem ser: astrocitomas, glioblastomas (tumores astrocíticos), oligodendrogliomas e ependimomas. Os meningiomas desenvolvem-se nas meninges e os neuromas, nas bainhas de mielina dos nervos cranianos sendo, em geral, benignos, contudo, mesmo benignos e de lento crescimento, produzem sérias alterações neurológicas e representam risco de vida (Inskip, Linet & Heineman, 1995; Thomas & Inskip, s/d ; Preston-Martin & Mack, 1996).

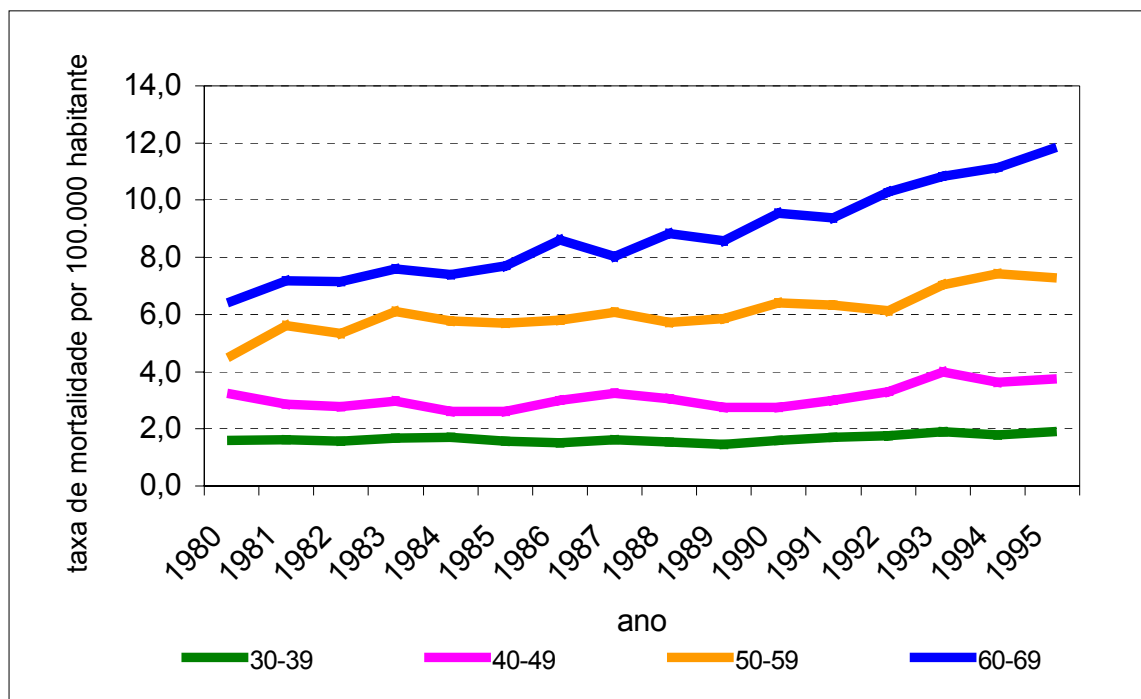
Os tumores de cérebro dificilmente se espalham para outras regiões do corpo, mas o cérebro é o sítio freqüente de localização metastática de outras neoplasias, principalmente, de canceres de mama, pulmão, rim, trato gastrointestinal, próstata e pele. Por se originarem em outras partes do corpo, os tumores metastáticos não serão objeto de análise neste estudo.

Internacionalmente as maiores taxas de tumores do cérebro são observadas nos países escandinavos e em Israel, enquanto que as taxas mais baixas ocorrem nos países da Ásia. A comparação das taxas de câncer de cérebro entre diferentes países e a interpretação da variação destas taxas ao longo do tempo são incertas devido às inconsistências nos métodos de registro, ao desenvolvimento de novos recursos para o diagnóstico e às mudanças que foram feitas no Código Internacional de Doenças (CID) nos últimos 40 anos. Sem dúvida, a introdução de técnicas mais precisas e menos invasivas para diagnosticar estes tumores, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a biópsia estereotáxica, resultou no aumento da precisão no diagnóstico e influencia as tendências temporais (Muir, Storm & Polednak, 1994).

Nos Estados Unidos a taxa de incidência de tumores do sistema nervoso central tem aumentado cerca de 1,2% ao ano desde 1973 e a taxa de mortalidade, 0,7%. Para o grupo de pessoas com menos de 65 anos de idade, essas taxas têm aumentado 0,7% e 0,5% ao ano, respectivamente (Inskip, Linet & Heineman, 1995). As taxas de incidência ajustadas para esse país, entre 1983 e 1987, foram de 10,4 em homens e 6,7 por 100.000 em mulheres entre 35 e 64 anos de idade (Preston-Martin & Mack, 1996).

No Brasil, os dados indicam que houve um incremento nas taxas de mortalidade, particularmente entre a população com mais de 50 anos de idade. A Figura 1.1 apresenta as taxas de mortalidade observadas entre 1980 e 1995 para a população entre 30-69 anos de idade no país. As taxas de mortalidade para indivíduos entre 50 e 59 anos de idade passaram de 4,5 para 7,3 por 100.000 habitantes, representando uma elevação de 62,0%. Entre os indivíduos com idades entre 60-69 anos o incremento foi da ordem de 84,4%, passando de 6,4 para 11,8 por 100.000 habitantes, no período considerado

(MS, DATASUS, 1998). Possivelmente, nesses incrementos estão embutidos, além da melhor capacidade de diagnóstico das neoplasias de cérebro, os reflexos do processo de urbanização da população brasileira e as modificações no acesso aos serviços de assistência à saúde.



fonte: MS, DATASUS, 1998

Figura 1.1: Taxa de mortalidade por tumores primários de cérebro na população de 30 a 69 anos de idade, Brasil, 1980-1995.

A grande controvérsia em torno desses tumores está no incremento observado nas suas taxas de mortalidade, especialmente entre os idosos, nas décadas recentes em países desenvolvidos, não estando, ainda, esclarecido se este fenômeno constitui um efeito da modificação do risco de desenvolver a doença. Alguns autores atribuem este aumento à melhoria dos métodos de diagnóstico, enquanto outros argumentam que estas taxas já vinham se elevando antes da introdução das novas técnicas de diagnóstico por imagem e, portanto, esta tendência não seria apenas consequência de melhor capacidade de diagnóstico destes tumores (Desmeules, Mikkelsen & Mao, 1992).

Na análise dos dados de mortalidade por tumores cerebrais para os Estados Unidos entre 1968 e 1988, Modan et al. (1992) concluíram que estes

aumentos são resultado do efeito da combinação de três componentes: técnicas sofisticadas de diagnóstico, mudança na atitude com relação aos idosos e acesso facilitado aos cuidados médicos, especialmente por parte dos idosos sendo, portanto, conseqüência de um artefato, não refletindo uma elevação do risco.

Muir, Storm e Polednak (1994) consideraram que a elevação das taxas de incidência e a mortalidade por tumores de cérebro entre os idosos poderia ser resultado: (a) de uma investigação mais cuidadosa das doenças de pessoas mais idosas; (b) da exposição a fatores de risco que foram introduzidos em coortes de nascimento selecionadas e que agora afetam as pessoas idosas, como por exemplo, o tabaco, ou (c) do aparecimento de agentes que seletivamente atingem esse grupo etário.

Munasinghe e Morris (1993) sugerem que se analise cautelosamente as informações antes de aceitar a idéia de que se trata de um artefato. Assinam que Modan e colaboradores (1992) utilizaram o coeficiente de correlação como medida da associação entre o aumento da mortalidade e a aplicação dos procedimentos de diagnóstico (coeficiente de correlação = 0,96). Segundo os autores, esta pode não ser uma associação válida, devendo ser reconhecido que é inevitável a correlação entre uma doença cujas taxas estão se elevando com qualquer procedimento diagnóstico que passou a ser utilizado massivamente, como por exemplo a ultra-sonografia e o cateterismo cardíaco, que mantiveram coeficientes de correlação de 0,94 e 0,90 com as taxas de mortalidade por tumor de cérebro.

Polednak (1994) salientou que o aumento das taxas de incidência dos tumores cerebrais em grupos de não idosos no Estado de Connecticut (Estados Unidos) torna difícil aceitar a idéia de que a tendência secular de elevação dessas taxas representa exclusivamente um artefato a ser creditado ao progresso na capacidade de detecção. Considerou que se este incremento é real, a similaridade na tendência e nos padrões de efeito-coorte para homens e mulheres não qualifica como de maior importância as exposições ocupacionais, mas ponderou que agentes virais ou constituintes da dieta poderiam ser fatores envolvidos neste fenômeno.

Helseth (1995) analisou dados de registro de câncer de cérebro entre 1963 e 1992 na Noruega e considerou que uma boa parte do incremento da incidência nos idosos deve-se à melhoria dos recursos diagnósticos. Assinalou, contudo, que permanece incerto se houve um aumento real na incidência paralelamente à melhor detecção.

O aumento na incidência de tumores primários de cérebro entre a população idosa do Estado da Flórida (Estados Unidos) foi verificado para alguns tipos histológicos específicos como os astrocitomas anaplásticos, glioblastomas e linfomas e estes incrementos, segundo Werner, Phuphanich e Lyman (1995) são independentes de uma maior capacidade de diagnosticar estes tumores e do aumento de todos os canceres.

Legler e colaboradores (1999) sustentam que, na última década, as taxas de incidência de tumores de cérebro tenderam a se estabilizar em quase todas as faixas de idade, constituindo exceção os indivíduos com mais de 85 anos de idade. Por outro lado, as taxas de mortalidade por tumores de cérebro no período declinaram entre os indivíduos mais jovens, enquanto que entre os idosos observou-se redução na velocidade de aumento desses coeficientes. Para estes autores, os aparentes aumentos que têm sido observados nas taxas de incidência são reflexo da melhor capacidade de diagnóstico e de classificação dos tumores de cérebro.

Entretanto, Schechter (1999) assinala que as evidências apresentadas por Legler e colaboradores (1999) são totalmente compatíveis com a hipótese de introdução de um neurocarcinógeno não identificado no ambiente. Para Schechter (1999) se uma maior sensibilidade na detecção fosse a causa dos aumentos observados na taxa de incidência desses tumores, esta deveria aumentar por um tempo e depois estabilizar-se, e a duração do incremento seria o tempo suficiente para a expansão dos novos recursos de diagnóstico. O autor argumenta que o aumento na incidência se mantém enquanto que são observadas reduções mínimas na mortalidade, especialmente por causa da detecção mais substancial de lesões pequenas que são histologicamente tumores de cérebro mas que poderiam não se tornar clinicamente detectáveis, tal como ocorre com o câncer de próstata entre os idosos e cujo achado

incidental é freqüente em autópsias de indivíduos que faleceram por outras causas.

Enfim, a polêmica em torno desse assunto se mantém, e apesar de todo interesse que vem despertando e dos recentes avanços observados nos estudos epidemiológicos e de genética molecular, a etiologia dos tumores de cérebro permanece praticamente desconhecida. Impõe-se, portanto, a necessidade de se realizar o monitoramento das suas taxas de incidência e de desenvolver estudos analíticos para identificar os fatores de risco associados aos tumores de cérebro, que possivelmente envolvem fatores genéticos e ambientais.

As síndromes hereditárias que predis põem ao surgimento de tumores cerebrais são raras e estão presentes em menos de 5% dos casos (Preston-Martin & Mack, 1996). Por outro lado, estudos epidemiológicos têm relacionado uma grande variedade de fatores de exposição ambientais – físicos, químicos e biológicos associados ao desenvolvimento destes tumores. Há fortes evidências de que a radiação ionizante em altas doses (por exemplo, radioterapia) pode levar ao aparecimento de tumores de cérebro, mas o risco relacionado com doses menores (por exemplo, exames de raio-X) não está esclarecido. As categorias de exposições ambientais que tem atraído mais interesse como possíveis causas de tumores do sistema nervoso são os campos eletromagnéticos (CEM), as exposições químicas ocupacionais e os compostos N-nitroso, que são considerados os mais potentes neurocarcinógenos já identificados em estudos experimentais com animais. Os resultados dos estudos epidemiológicos que investigaram a relação desses compostos e o desenvolvimento de tumores de cérebro não são, entretanto, conclusivos (Thomas & Inskip, s/d).

A proximidade de fontes geradoras de CEM tem sido avaliada enquanto fator de risco para tumores de cérebro, particularmente considerando as linhas de transmissão de energia, os aparelhos domésticos e microondas (por exemplo, telefones celulares). Embora seja plausível a associação entre a exposição aos CEM e agravos à saúde, as evidências ainda são insuficientes para afirmar que sejam causa de tumores de cérebro em adultos.

Entre as exposições ocupacionais mais freqüentemente associadas aos tumores de cérebro estão aquelas presentes na indústria da borracha, de cloreto de polivinil, de refinamento de petróleo, medicamentos, armamentos, energia nuclear e defensivos agrícolas. Tem sido notado um excesso de risco em certos grupos profissionais como: anatomistas, patologistas, embasalmadores, químicos, artistas, trabalhadores rurais, metalúrgicos, empregados e técnicos da indústria eletro-eletrônica. As exposições nessas ocupações são diversas e incluem acrilonitrila, cloreto de polivinil, formaldeídos, óleos lubrificantes, compostos N-nitroso, fenóis, pesticidas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, solventes orgânicos e CEM. Em alguns casos mais de um desses agentes está presente, e ainda não se identificou um agente causal específico. Em estudos com animais, tumores de cérebro podem ser induzidos por alguns hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, éter bi-clorometílico, *cloreto de vinil*, acronitrila e compostos N-nitroso (Thomas & Inskip, s/d).

Além destas, outras exposições têm sido relacionadas com os tumores de cérebro, como o trauma craniano e o contato com animais, que sugere a hipótese de uma possível etiologia viral (Inskip, Linet & Heineman, 1995). Para Ahlbom (1990), a mais provável explicação para o incremento nas taxas de incidência de câncer de cérebro envolve o efeito cumulativo de um complexo de fatores de risco, possivelmente, agindo em sinergia.

2. Fatores da dieta associados aos tumores de cérebro em adultos

O processo de carcinogênese pode ser afetado por fatores nutricionais (como a obesidade) e alimentares (como os nutrientes, os contaminantes e os aditivos encontrados nos alimentos) por meio de mecanismos que favoreçam ou inibam o seu desenvolvimento. Os alimentos podem conter substâncias carcinogênicas, mas neles, estão presentes, também, outras substâncias que atuam na redução dos danos ao material genético da célula causados por agentes mutagênicos ambientais. Assim, a associação entre dieta e câncer é complexa, e os processos que envolvem a relação entre a dieta e o

aparecimento de neoplasias freqüentemente não são totalmente esclarecidos (Kohlmeier, Simonsen & Mottus, 1995; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997).

Apenas a partir de 1986, começaram a ser publicados estudos que investigam o papel da dieta no aparecimento de tumores de cérebro. As hipóteses relacionadas com a associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro dizem respeito, sobretudo, aos compostos N-nitroso como favorecedores do desenvolvimento desses tumores. Tem sido avaliado, também, o papel de antioxidantes como as vitaminas C e E atuando como protetores, particularmente, na inibição da nitrosação dos precursores dos compostos N-nitroso (Inskip, Linet & Heineman, 1995).

Os compostos N-nitroso constituem uma categoria de substâncias que contêm nitrosaminas e nitrosamidas, produzidas através da reação de nitrosação entre nitritos e aminas e amidas, os quais têm se revelado neurocarcinógenos potentes em experimentos com animais. Os compostos N-nitroso têm sido associados ao desenvolvimento de câncer, especialmente, de tumores localizados na cavidade oral, no trato respiratório, no sistema digestivo, na bexiga e no cérebro.

O efeito adverso das nitrosaminas e nitritos tem sido demonstrado em investigações abordando o risco de câncer em crianças – inclusive o câncer de cérebro. Esse efeito foi particularmente importante quando foram observados consumos elevados de carnes em conserva – como presunto, toucinho defumado e salsichas – concomitantemente à baixa ingestão de vitaminas (Bunin et al., 1994; Sarasua & Savitz, 1994; Preston-Martin et al., 1996).

Embora a carcinogenicidade desses compostos tenha sido evidenciada em estudos experimentais, estabelecer a sua relação causal com o câncer em humanos não é tão simples, porque em estudos observacionais as exposições são altamente complexas, havendo a ocorrência simultânea de diversos fatores que podem promover ou inibir a sua formação (Howe et al., 1986; Preston-Martin & Correa, 1989; Mirvish, 1995; Eichholzer & Gutzwiller, 1998).

A exposição aos compostos N-nitroso pode ocorrer por via endógena ou exógena. A exposição endógena, que representa cerca de 50% das exposições

aos compostos N-nitroso, é produto da nitrosação de seus precursores – nitritos e nitratos, que ocorre, principalmente, no estômago, onde o ácido gástrico age como catalisador. O potencial carcinogênico destas substâncias está relacionado com a capacidade que têm de formar adutos pro-mutagênicos no DNA celular (Preussman, 1984; Miller & Miller, 1986; Mirvish, 1986; Shephard et al., 1987).

A exposição exógena às nitrosamidas é pouco comum porque a maioria destes compostos é instável na presença de pH neutro ou alcalino, e portanto, não se mantém em alimentos ou no ambiente; por outro lado, as nitrosaminas são mais freqüentemente encontradas em alimentos, pesticidas, tabaco, bebidas alcóolicas, medicamentos, cosméticos e no manuseio de máquinas industriais. Enquanto as nitrosamidas decompõem-se em formas biologicamente ativas através de reação não-enzimática no pH fisiológico, as nitrosaminas requerem a mediação de enzimas na ativação para a forma carcinogênica. Porém, as evidências experimentais da relação entre as nitrosaminas e os tumores de cérebro são mais fracas do que as que tratam das nitrosamidas (Miller et al., 1984; Preussman, 1984, Choi, 1985; Mirvish, 1986; Sen, 1986; Inskip et al., 1995; Duarte & Mídio, 1996).

Os alimentos que contêm maiores quantidades de compostos N-nitroso são a cerveja, as carnes e peixes em conserva ou defumados, os queijos, os pescados processados ou cozidos e o toucinho defumado frito (*bacon*). Altos níveis de nitritos estão presentes nas carnes conservadas, no peixe, nos cereais e no leite e derivados. A principal fonte de nitratos na dieta são os vegetais e em segundo plano, a água, cuja contaminação é proveniente das atividades agrícolas e industriais. Grandes concentrações de nitratos nos vegetais são, usualmente, consequência do uso excessivo de fertilizantes a base de nitrogênio (Preussman, 1984; Duarte & Mídio, 1996).

Além de nitratos os vegetais contêm, também, as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (alfa-tocoferol), que têm a propriedade de bloquear a reação de nitrosação. A ingestão de frutas, vegetais frescos e de cereais integrais tem papel fundamental na inibição da formação de compostos N-nitroso, uma vez que estes fornecem, ainda, outras substâncias protetoras. Outros inibidores da

nitrosação reconhecidos incluem uma variedade de compostos polifenólicos, amino-ácidos, selênio, sulfito e uréia, enquanto que os tiocianatos, formaldeídos e haletos podem catalisar a reação. A proteção contra diferentes neoplasias conferida pelo consumo de vegetais, frutas e cereais integrais particularmente, no câncer de estômago, da cavidade oral, esôfago, pulmão, cólon e os tumores de cérebro na infância tem sido referida por diversos autores (Preussman, 1984; Miller & Miller, 1986; Mirvish, 1986; Mirvish, 1994; Inskip, Linet & Heineman., 1995; Jacobs et al., 1995; Kohlmeier, Simonsen & Mottus, 1995; Duarte & Mídio, 1996; Preston-Martin et al., 1996; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997).

De fato, as evidências experimentais permitem supor que alguns componentes dos alimentos podem desencadear o processo de iniciação dos tumores de cérebro como é o caso dos compostos N-nitroso, porém, há indicações de outros agentes carcinogênicos cuja associação com o câncer cérebro ainda não foi suficientemente explorada. O papel dos alimentos e dos nutrientes como inibidores da carcinogênese de tumores cerebrais tem sido levantado em algumas investigações, mas, não somente não se conhece a existência de efeito dose-resposta como, também é desconhecida a participação de outros componentes dos alimentos na fase de promoção desses tumores.

Há evidências de que o consumo de compostos N-nitroso possa favorecer o desenvolvimento de tumores de cérebro e de que o consumo de frutas e vegetais frescos provavelmente tenha papel na sua inibição. Apesar de todas as dificuldades assinaladas anteriormente, os estudos sugerem que os casos tendem a consumir mais alimentos em conserva (em geral, carnes e vegetais) e a ingerir menores quantidades de frutas e vegetais *in natura* do que os controles. Estas associações são biologicamente plausíveis à luz dos conhecimentos atuais e consistentes com as observações experimentais e com outras investigações sobre câncer, em geral, e, particularmente, sobre tumores de cérebro em crianças (Choi, 1985; Shephard et al., 1987; Sarasua & Savitz, 1994; Preston-Martin & Correa, 1989; Bunin et al., 1994; Mirvish, 1994; Preston-Martin & Lijinsky, 1994; Mirvish, 1995; Preston-Martin et al., 1996;

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997; Eichholzer & Gutzwiller, 1998).

3. Fatores da dieta associados aos tumores de cérebro em adultos: um estudo caso-controle no Rio de Janeiro

Entre o final dos anos 80 e o início da década de 90, o IARC (*International Agency for Research on Cancer*, vinculada à Organização Mundial da Saúde) coordenou uma série de estudos multicêntricos internacionais sobre a epidemiologia do câncer de cérebro em crianças e adultos separadamente (Giles et al., 1994). Tomando por base o protocolo utilizado nessas investigações, desenvolve-se atualmente na Região Metropolitana do Rio de Janeiro um estudo exploratório de desenho caso-controle, de base hospitalar, com o objetivo de determinar a magnitude da associação entre fatores de risco ambientais selecionados e os tumores de cérebro na vida adulta. Neste trabalho, particularmente, serão abordados os fatores da dieta, considerando um número limitado de indivíduos investigados, aproximadamente 50% do tamanho amostral definido para o estudo, sendo considerado o estudo-piloto dessa investigação.

3.1. Principais aspectos metodológicos

Trata-se de um estudo caso-controle de base hospitalar, desenvolvido em hospitais específicos¹ da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, que inclui 19 municípios (Ver Anexos: Manual do Entrevistador). São definidos como casos indivíduos de 30 a 65 anos de idade, residentes na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, internados nos referidos hospitais com diagnóstico de tumor primário de cérebro. Os controles são selecionados entre indivíduos internados nas mesmas instituições, pareados por sexo e por frequência de idade, residentes na mesma área, sendo excluídos os que tiverem diagnóstico de

¹ Hospital Municipal Souza Aguiar, Hospital Municipal Salgado Filho, Hospital dos Servidores do Estado, Santa Casa de Misericórdia do Rio De Janeiro, HU-UFRJ – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Hospital Geral da Lagoa, Hospital Municipal Miguel Couto, Hospital Geral de Bonsucesso, Hospital Geral do Andaraí, Hospital Estadual Rocha Faria

câncer, de nosologias que tenham os componentes da dieta entre os seus fatores de risco (por exemplo: diabetes, gota, doença cardiovascular, doenças do trato gastrointestinal, obesidade, doenças renais, hepáticas etc.) ou que apresentassem sintomatologia associada aos tumores de cérebro (por exemplo, convulsões, distúrbios neurológicos etc.). Na análise final, serão considerados separadamente os casos para os quais forem obtidas as confirmações do diagnóstico através do exame histopatológico. Para uma padronização dos critérios de diagnóstico histopatológico, os exames anatomopatológicos são revistos por dois patologistas vinculados ao projeto.

O tamanho amostral foi calculado tendo em vista um nível de confiança de 95%, um poder de 80%, um risco relativo estimado em 2,0 e a seleção de 2 controles para cada caso, e prevê a investigação de 137 casos e 274 controles. Neste trabalho são incluídos dados parciais referentes a 64 casos e 77 controles.

A inclusão de controles clínicos tem como objetivo estabelecer um modo de avaliar o efeito do viés de memória, dado que se espera que eles tenham um comportamento semelhante aos casos no relato das experiências de exposição aos fatores sob investigação.

Para a obtenção dos dados é realizada uma entrevista com casos e controles, utilizando-se questionário (ver Anexos: Questionário) que inclui questões referentes à exposição a fatores de risco diversos como campos eletromagnéticos, exposições ocupacionais, radiação ionizante; defensivos agrícolas, animais, uso de tabaco, álcool, drogas psicoativas, e medicamentos, antecedentes familiares relacionados ao câncer; história de traumatismo craniano e os padrões de alimentação entre os 13 e os 20 anos de idade e no ano anterior ao diagnóstico.

Este projeto foi elaborado segundo as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que fixa as **“Diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos”** (MS, FIOCRUZ, 1998) e foi submetido às Comissões de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas.

No desenvolvimento do projeto são tomados os cuidados éticos necessários, seguindo as recomendações da Resolução citada acima. Visto que a pesquisa não inclui nenhum procedimento invasivo ou terapêutico, tais cuidados constam de:

- a) tratar digna e respeitosamente os entrevistados;
- b) dar conhecimento ao entrevistado da natureza da pesquisa, seus objetivos e desdobramentos; bem como expor os principais aspectos da entrevista, a sua duração etc.
- c) garantir o total sigilo das informações prestadas pelos pacientes;
- d) oferecer ao entrevistado a opção de participar ou não da pesquisa, assegurando-lhe que esta opção pode ser mudada a qualquer momento durante a entrevista;
- e) reafirmar, no decorrer da entrevista, a opção de interrompê-la por qualquer razão do próprio entrevistado; outrossim, o entrevistador poderá avaliar as condições físicas do entrevistado e interromper a entrevista no caso de considerar que o paciente necessita de descanso ou de cuidados de saúde;
- f) assegurar ao entrevistado que a recusa ou a interrupção da participação na pesquisa não terá qualquer influência sobre o tratamento que recebe na instituição em que está internado, não tendo os entrevistadores qualquer interferência sobre a terapêutica adotada;
- g) colocar-se á disposição do entrevistado para esclarecimentos durante ou posteriormente à entrevista;
- h) apresentar ao entrevistado o “Termo de consentimento livre e esclarecido”.
- i) incluir, nas eventuais publicações dos resultados da pesquisa, os créditos relativos a todas as instituições participantes;

3.2. Investigação do padrão de alimentação

A investigação dos fatores da dieta baseou-se na hipótese de que a *exposição a uma dieta rica em N-nitroso e pobre em fatores inibidores da*

carcinogênese, como as vitaminas C e E (particularmente o alfa-tocoferol) na adolescência, associada à história familiar para câncer, caracteriza-se como elemento importante no processo de desenvolvimento dos tumores cerebrais e contribui para a elevação do risco de aparecimento destes tumores.

A investigação do consumo de alimentos teve como objetivo avaliar o consumo alimentar como um todo e, particularmente, de produtos ricos em compostos N-nitroso, frutas e vegetais, na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico (ou seleção, quando se tratar de controles).

As informações sobre os hábitos alimentares foram obtidas através de um questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) qualitativo, elaborado para descrever a dieta usual na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, que inclui 81 itens alimentares e as seguintes opções de frequência do consumo: mais de três vezes ao dia, 2-3 vezes ao dia, 1 vez por dia, 5-6 vezes por semana; 2-4 vezes por semana; 1 vez por semana; 1-3 vezes por mês; raramente ou nunca.

A escolha do QFCA para a coleta de dados sobre o consumo de alimentos se deu em função das características deste instrumento. Sichieri (1998) comenta que o QFCA é útil quando se deseja investigar a associação entre dieta e um desenlace pela sua capacidade de estimar o padrão usual de consumo e de classificar os indivíduos segundo gradientes do consumo de alimentos e dos seus componentes. Outra vantagem é o baixo custo e o fato de necessitar de apenas uma aplicação, podendo ser empregado em estudos de larga escala. O QFCA aplicado baseou-se no instrumento utilizado na pesquisa Nutrição e Saúde no Rio de Janeiro, o qual foi validado para essa população (Sichieri, 1998).

Solicitou-se aos entrevistados que avaliassem as alterações de sua alimentação contrastando a época de sua adolescência e a alimentação no ano anterior ao diagnóstico: se “mudou muito” ou se “mudou pouco” e que informassem que tipo de mudanças ocorreram. A avaliação quanto às eventuais alterações no padrão de alimentação foi subjetiva, de acordo com a percepção dos entrevistados.

Indagou-se sobre a utilização de complementos alimentares (vitaminas e minerais) na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico. Foram incluídas, ainda, questões sobre o padrão de consumo recente de saladas, frutas, gordura aparente da carne, pele do frango, manteiga, azeite de oliva e produtos “diet” utilizados em dietas para emagrecimento.

Na análise dos dados, estimou-se o consumo de energia e nutrientes, nitritos, nitratos e grupos de alimentos na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, para casos e controles. Através de análise estratificada, estimaram-se as razões de chance ou as “odds ratio” (OR) e os respectivos limites de confiança (com 95% de confiabilidade) associados à ingestão desses itens, tendo como referência o baixo consumo (definido pelo primeiro tercil do consumo estimado de nutrientes ou alimentos entre os controles), na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico. Desenvolveu-se a análise de regressão logística não condicional para os itens que mostraram associação com o desenvolvimento de tumores de cérebro.

A utilização do QFCA para a obtenção de dados sobre o consumo de alimentos na adolescência foi validada através de um estudo à parte. Para desenvolver este estudo de validação foi necessário identificar serviços de atendimento nutricional que mantivessem os registros do consumo de alimentos dos indivíduos atendidos há um tempo razoável. Obteve-se acesso a um serviço privado de atendimento nutricional, localizado no Município de Niterói (Rio de Janeiro, Brasil) que mantinha registros sobre o consumo alimentar dos indivíduos que se consultaram há pelo menos 5 anos atrás.

Para a coleta de dados do processo de validação aplicou-se o mesmo QFCA empregado no estudo principal tendo sido entrevistados indivíduos atendidos até julho de 1995, com idades entre 13 anos completos e 40 anos incompletos na data da consulta de base, excluídos os que apresentavam diabetes mellitus e enfermidades renais ou hepáticas crônicas como queixa principal. Aos entrevistados foi solicitado que informassem sobre o consumo de alimentos no período da consulta de base no referido serviço.

Para avaliar a validade do QFCA na estimação do consumo alimentar pregresso, cotejou-se o relato retrospectivo com o registro de base do consumo

alimentar. Este estudo permitiu concluir que o QFCA em teste é capaz de proporcionar informações sobre o consumo alimentar progresso com um nível aceitável de concordância tanto para a ingestão de energia e nutrientes como para o padrão de alimentação, tendo sido obtidos coeficientes de correlação variando entre 0,26 e 0,47 (Pereira, Marins & Koifman, não publicado), semelhantes aos observados em outros estudos da mesma natureza (Wilkins et al., 1992).

4. Justificativa

O presente trabalho tem como objetivo discutir a contribuição dos fatores da dieta para o desenvolvimento dos tumores de cérebro em adultos. Esta discussão insere-se num marco mais amplo que é o papel da dieta na etiologia do câncer e das doenças crônicas não-transmissíveis, em geral.

Sabe-se que a urbanização, a industrialização e as mudanças demográficas que levaram ao aumento da expectativa de vida da população e a uma maior proporção de população idosa contribuem para o aumento da incidência e da prevalência das doenças crônicas não-transmissíveis. Esse grupo de doenças responde, hoje, no Brasil, por $\frac{1}{3}$ de todos os óbitos e representa a terceira causa de internações na rede hospitalar (Lessa, 1998). As neoplasias, particularmente, já ocupam o segundo lugar como causa de morte por doença e, de acordo como o Ministério da Saúde (Brasil, Ministério da Saúde, 1997) caracterizam-se como um importante problema de saúde pública que vem se agravando, apesar dos avanços tecnológicos verificados nas áreas de diagnóstico e de tratamento, apontando para a necessidade de investigações que determinem os seus fatores causais e a importância de medidas voltadas para a sua prevenção.

As repercussões dessas doenças extrapolam o campo da saúde para a questão econômica e social. Os seus efeitos alcançam não somente os indivíduos afetados, porém, toda a família, em decorrência não só do sofrimento que a doença gera, mas, também, por que exige uma ampla modificação nos padrões de vida, em função dos gastos gerados com o

tratamento e do nível de atenção que deve ser dispendido com o doente; exigindo, em muitos dos casos, o deslocamento para outras áreas, onde os recursos para tratamento são disponíveis. O diagnóstico e o tratamento das neoplasias são altamente dispendiosos e o impacto econômico destes gastos onera, sobremaneira, os serviços de saúde. Apesar de ter sido tratado durante muito tempo como uma fatalidade, hoje sabe-se que o câncer é uma doença que tem a possibilidade de ter o seu risco reduzido, através da adoção de medidas de prevenção, sendo a dieta um dos aspectos potencialmente mais importantes envolvidos nestas medidas.

Muitos componentes dos produtos alimentares têm sido relacionados com o processo de desenvolvimento do câncer, estima-se que aproximadamente a terça parte dos canceres guardem relação com a alimentação. Além disso, o efeito mais importante da dieta no desenvolvimento do câncer pode ser a mediação de ações que inibem o processo de carcinogênese (Willett & Trichopoulos, 1996; Brasil, Ministério da Saúde, 1997; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997).

Os mecanismos pelos quais os componentes individuais da dieta afetam o processo de carcinogênese não são totalmente compreendidos, daí a necessidade de desenvolver investigações em todos os níveis, experimentais e observacionais, que proporcionem subsídios para esclarecê-los. Nos países desenvolvidos, o assunto é pauta principal das políticas e programas de saúde, e existe discussão intensiva sobre quais aspectos devem ser abordados nestes programas, que alimentos devem ser condenados e quais devem ter o seu consumo estimulado, que tipo de recomendações devem ser feitas à indústria de alimentos e como avaliar o impacto de cada uma das medidas colocadas em prática.

As recomendações relacionadas com hábitos alimentares, específicas para a prevenção do câncer; incluem: (a) a manutenção do peso corporal; (b) a ingestão de alimentação variada, particularmente, frutas e vegetais; (c) a inclusão de cereais integrais e leguminosas na dieta; (d) a redução das gorduras, especialmente as de origem animal; (e) a limitação de bebidas

alcoólicas e (f) a redução do consumo de alimentos conservados em sal, defumados e conservas de carne, em geral (Dwyer, 1993).

Assim, a investigação dos fatores da dieta associados aos tumores de cérebro em adultos relaciona-se com importante problema de saúde pública no país e possibilita a fundamentação de programas de saúde voltados para o estímulo da modificação dos hábitos de alimentação, tendo em vista, também, a redução do risco de câncer em outras localizações.

5. O projeto de pesquisa e a estrutura da tese

Este projeto, que permitiu a apreensão dos métodos empregados em estudos epidemiológicos dessa natureza e envolveu a participação de diversas técnicos e assessores, foi desenvolvido nas seguintes etapas:

- 1) revisão da literatura: reconhecimento do conhecimento acumulado sobre a epidemiologia dos tumores cerebrais em adulto e os fatores da dieta associados aos tumores de cérebro em adultos e a respeito dos métodos empregados na estimação do consumo alimentar pregresso, visto que a hipótese principal previa a avaliação do risco de tumor de cérebro associado ao consumo alimentar na adolescência.
- 2) elaboração do projeto
- 3) elaboração do questionário: baseou-se no questionário utilizado no Programa da Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC²) de Vigilância dos Aspectos Ambientais Relacionados ao Câncer em Humanos (SEARCH³), sendo feitas as adaptações consideradas necessárias para as condições de realização da pesquisa e de acordo com os aspectos culturais, sociais e econômicos da população investigada (ver Anexos).
- 4) pré-teste do questionário

² IARC International Agency for Research on Cancer

³ SEARCH Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans

- 5) treinamento de entrevistadores, elaboração do Manual do Entrevistador (ver Anexos: Manual do Entrevistador e Roteiro de Treinamento do Entrevistador)
- 6) contato com os hospitais onde os casos e controles são investigados (inclui o encaminhamento do projeto às comissões de pesquisa e de ética)
- 7) validação do instrumento de coleta de dados sobre o padrão alimentar pregresso (resultados incluídos nesta tese)
- 8) levantamento dos dados com o desenvolvimento dos processos de crítica dos questionários e encontros regulares com os entrevistadores para a discussão dos procedimentos empregados no levantamento dos dados
- 9) desenvolvimento do banco de dados e padronização dos procedimentos utilizados no armazenamento dos dados
- 10) análise dos dados do estudo-piloto (incluída nesta tese), permitiu o refinamento do questionário e a melhoria dos procedimentos empregados no levantamento dos dados.

Assim, o desenvolvimento dessa investigação deu origem a quatro artigos que compõem a estrutura desta tese. Esse conjunto de artigos explora as questões mais relevantes que emergem no estudo da epidemiologia dos tumores de cérebro, particularmente, os métodos empregados na avaliação do papel que os fatores da dieta exercem no desenvolvimento destes tumores. São técnicas e campos de estudo pouco divulgados em nosso meio, por isso sentiu-se a necessidade de revisar detalhadamente o conhecimento científico na área. Os dois primeiros artigos são uma revisão crítica da literatura científica publicada sobre os assuntos em pauta: a validação de métodos de avaliação do relato retrospectivo de dieta pregressa (Pereira & Koifman, 1999) e as evidências da associação dieta e câncer. Os dois últimos artigos são o resultado da aplicação desses procedimentos: a validação do instrumento utilizado para averiguar a dieta praticada na adolescência e a análise dos dados obtidos no estudo-piloto da investigação de desenho caso-controlado

desenvolvida para descrever a relação entre fatores da dieta, e tumores de cérebro em adultos.

6. Referências Bibliográficas

- AHLBOM A, 1990. Some notes on brain tumor epidemiology. *Annals of New York Academy of Sciences*, 609: 179-185.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 1997. *O problema do câncer no Brasil*, 4ª ed., Rio de Janeiro: INCA/Pro-Onco.
- BUNIN GR, KUIJTEN RR, BOESEL CP, BUCKLEY JD, MEADOWS AT, 1994. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes and Control*, 5: 177-187.
- CHOI BCK, 1985. N-nitroso compounds and human cancer. *American Journal of Epidemiology*, 121(5): 737-43.
- DESMEULES M, MIKKELSEN T, MAO Y, 1992. Increasing incidence of primary malignant brain tumors: influence of diagnostic methods. *Journal of the National Cancer Institute*, 84: 442-445.
- DUARTE M, MÍDIO AF, 1996. Nitratos e nitritos em alimentos. *Cadernos de Nutrição*, 12: 19-30.
- DWYER JT, 1993. Diet and nutritional strategies for cancer risk reduction. *Cancer*, 72: 1024-31.
- EICHHOLZER M, GUTZWILLER F, 1998. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*, 56: 95-105.
- GILES GG, McNEIL JJ, DONNAN G, WEBLEY C, STAPLES MP, IRELAND PD, HURLEY SF, SALZBERG M, 1994. Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case-control study in Melbourne, Australia. *International Journal of Cancer*, 59: 357-62.
- GRANT R, COLLIE D, COUNSEL C, 1996. The incidence of cerebral glioma in the working population: a forgotten cancer? *British Journal of Cancer*, 73: 252-4.
- HELSETH A, 1995. The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability. *Journal of Neurosurgery*, 83: 999-1003.

- HOWE GR, HARRISON L, JAIN M, 1986. A short diet history for assessing dietary exposure to N-nitrosamines in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, 124: 595-602.
- INSKIP PD, LINET MS, HEINEMAN EF, 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiologic Reviews*, 17(2): 382-414.
- JACOBS DR, SLAVIN J, MARQUART L, 1995. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutrition and Cancer*, 24: 221-229.
- KOHLMEIER L, SIMONSEN N, MOTTUS K, 1995. Dietary modifiers of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*.103 (Suppl. 8): 177-184.
- LEGLER JM, GLOECKER R, SMITH MA, WARREN JL, HEINEMAN EF, KAPLAN RS, LINET MS, 1999. Brain and other central nervous system cancer: recent trends in incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 91: 1382-90.
- LESSA, I, 1998. *O adulto brasileiro e as doenças da modernidade*. Rio de Janeiro – São Paulo: ABRASCO-HUCITEC.
- MILLER AB, CHOI BCK, HOWE GR, BURCH JD, SHERMAN GJ, 1984. Epidemiological assessment of risk to humans from exposure to nitrosamines. *IARC Scientific Publication*, 57: 929-36.
- MILLER EC, MILLER JA, 1986. Carcinogens and mutagens that may occur in foods. *Cancer*, 58: 1795-803.
- MS, DATASUS - MINISTÉRIO DA SAÚDE, DATASUS (DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS), FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/CENEPI, 1998. CD-ROM do Sistema de Informação sobre Mortalidade 1979-1997 - Dados de Declaração de Óbito.
- MS, FIOCRUZ - MINISTÉRIO DA SAÚDE, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 1998. *Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos – Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro, RJ.
- MIRVISH SS, 1986. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer. *Cancer*, 58: 1842-50.
- MIRVISH SS, 1994. Experimental evidence for inhibition of N-nitroso compound formation as a factor in the negative correlation between vitamin C consumption and the incidence of certain cancers. *Cancer Research*, 54: 1948s-1951s.
- MIRVISH SS, 1995. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and

- contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters*. 93: 17-48.
- MODAN B, WAGENER DK, FELDMAN JJ, ROSENBERG HM, FEINLEIB M, 1992. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *American Journal of Epidemiology*. 135(12): 1349-57.
- MUIR CS, STORM HH, POLEDNAK A, 1994. Brain and other nervous system tumours. *Cancer Surveys*, 19/20: 369-392.
- MUNASINGHE RL, MORRIS RD, 1993. Re: "Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly". *American Journal of Epidemiology*, 138: 551-52.
- PEREIRA R, KOIFMAN S, 1999. Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progresso. *Revista de Saúde Pública*, 33 (6): 610-21.
- PEREIRA RA, MARINS VRM, KOIFMAN S. Validade de questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) na estimação do consumo alimentar progresso (não publicado)
- POLEDNAK AP, 1994. Re: "Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly" (Replay to letter). *American Journal of Epidemiology*, 140: 1138-40.
- PRESTON-MARTIN S, CORREA P, 1989. Epidemiological evidence for the role of nitroso compounds in human cancer. *Cancer Surveys*, 8: 469-473.
- PRESTON-MARTIN S, LIJINSKY W, 1994. Cured meats and childhood cancer. *Cancer, Causes and Control*. 5: 484-485.
- PRESTON-MARTIN S, MACK WJ, 1996. Neoplasms of the nervous system. In: D SCHOTTENFELD and JF FRAUMENI, Jr. (eds.). *Cancer epidemiology and prevention* (2nd ed.). Oxford University Press, New York, pp. 1231-1291.
- PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, HOLLY EA, LIJINSKY W, DAVIS RL, 1996. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 5: 599-605.
- PREUSSMAN R, 1984. Occurrence and exposure to N-nitroso compounds and precursors. *IARC Scientific Publications*, 57: 3-15.
- SARASUA S, SAVITZ D, 1994. Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado (United States). *Cancer, Causes and Control*, 5: 141-148.

- SCHECHTER CB, 1999. Re: Brain and other central nervous system cancer: recent trends in incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 91: 2050.
- SEN NP, 1986. Formation and occurrence of nitrosamines in food. In: REDDY BS, COHEN LA. *Diet, nutrition and cancer: a critical evaluation*. Vol. II. Boca Raton-FL-USA: CRC Press, Inc. pp.135-160.
- SHEPHARD SE, SCHLATTER C, LUTZ WK, 1987. Assessment of the risk of formation of carcinogenic N-nitroso compounds from dietary precursors in the stomach. *Food Chemical and Toxicology*, 25: 91-108.
- SICHERI R, 1998. *Epidemiologia da obesidade*. Rio de Janeiro: EdUERJ.
- THOMAS TL, INSKIP PD, sem data. Brain and other nervous system. http://rex.nci.nih.gov/NCI_Pub_Interface/raterisk/risks114.html
- WERNER MH, PHUPHANICH S, LYMAN GH, 1995. The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer* 76(9): 1634-42.
- WILLETT WC, TRICHOPOULOS D, 1996. Nutrition and cancer: a summary of the evidence. *Cancer Causes and Control* 7: 178-180
- WILKENS LR, HANKIN JH, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, LEE J, 1992. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *American Journal of Epidemiology*. 136: 825-35.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 1997. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective – summary*. Washington, DC.

ARTIGO 1

Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progresso

Publicado na *Revista de Saúde Pública*, 33 (6): 610-21, 1999

2. Artigo 1: Uso do questionário de freqüência na avaliação do consumo alimentar pregresso

Using food frequency questionnaire in past dietary intake assessment

Rosângela Alves Pereira e Sérgio Koifman

Resumo: Objetivou-se discutir qual o melhor estimador da dieta pregressa: o relato retrospectivo ou a dieta recente. Foram analisados 13 artigos, publicados entre 1984 e 1997, selecionados a partir de outras revisões sobre o assunto e de pesquisa na base de dados MEDLINE. O critério de seleção foi a utilização de questionário de freqüência do consumo de alimentos (QFCA) no estudo de validação de relatos retrospectivos da dieta do passado remoto. A maioria dos estudos analisados concorda que o relato retrospectivo é melhor estimador da dieta pregressa do que a dieta recente e que o padrão de consumo e a estabilidade da dieta foram os fatores mais fortemente associados com o relato da dieta prévia. Os resultados das investigações analisadas indicam que os alimentos usados com maior e menor freqüência são relatados com maior precisão, enquanto que aqueles consumidos com freqüências intermediárias são recordados com maior dificuldade. O QFCA foi considerado um instrumento de grande utilidade quando se deseja estudar o papel da dieta na etiologia das doenças crônicas.

Descritores: consumo de alimentos; dieta pregressa; epidemiologia nutricional; câncer

Abstract: *This paper aims to discuss which one is the best estimator of past diet: a retrospective report or a recent diet recall. The analysis included 13 articles published between 1984-1997 and selected from a MEDLINE search*

and from other reviews on this subject. The selection criterion was the use of a food frequency questionnaire (FFQ) in a validation study of retrospective report of dietary intake in remote past. Literature review shows that even taking into account misclassification, retrospective report of diet usually yields to a more reliable estimate of past diet pattern than current report. Past diet recall was strongly influenced by current intake and by diet patterns change. Analyzed investigations indicate that agreement between original and retrospective report was higher either for foods eaten rarely or frequently and lower for foods moderately consumed. This review allows considering the FFQ as a valuable instrument when studying the role of diet on the etiology of chronic diseases.

Keywords: *food frequency questionnaire; past diet; nutritional epidemiology, cancer*

Introdução

A avaliação do consumo alimentar progresso tem sido um aspecto cada vez mais referido quando se trata de estimar a associação entre os fatores da dieta e o câncer, uma vez que se acredita que o período de indução desta enfermidade pode ocorrer muitos anos antes de sua manifestação clínica.

Muitas investigações sobre o papel da dieta no desenvolvimento de doenças crônicas, especialmente no caso de alguns tipos de câncer, utilizam o desenho de estudo de caso-controle em que, geralmente, a dieta é avaliada a partir das informações referentes ao consumo alimentar no período imediatamente anterior ao diagnóstico ou ao aparecimento dos sintomas. A premissa subjacente a esta abordagem é a de que os indivíduos relatam com maior precisão a dieta relativa ao passado imediato do que a referente ao passado distante, e pressupõe, ainda, uma relativa estabilidade da dieta ao longo dos anos (Dwyer & Coleman, 1997, Wilkins & Bunn, 1997).

Entretanto, a dieta atual ou recente pode não representar o padrão alimentar praticado na época em que se supõe que tenha ocorrido as fases de iniciação ou de promoção do câncer. Uma alternativa para superar este obstáculo consiste em estimar o consumo alimentar progresso através de um

relato retrospectivo. O valor da informação retrospectiva sobre consumo de alimentos depende da validade do instrumento utilizado na sua estimação.

O presente trabalho propõe-se a revisar estudos que tiveram como objetivo analisar a validade de um questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) em estudos de investigação do consumo dietético no passado remoto.

Investigações sobre o consumo de alimentos que utilizam instrumentos idênticos em períodos diferentes são considerados estudos de aferição da validade, tendo em vista que os hábitos alimentares são altamente passíveis de mudanças e que respostas diferentes podem não significar falta de precisão mas, simplesmente, alteração no padrão de consumo alimentar. Portanto, estudos de repetibilidade não são adequados em investigações que envolvam a estimação da dieta do passado remoto devido às eventuais mudanças no padrão alimentar.

Os artigos incluídos nesta revisão foram todos os selecionados em pesquisa na base de dados MEDLINE considerando o período 1987-1998. Foram utilizados os termos: *dietary assessment and validation; dietary recall and validation; food frequency questionnaire and validation; food frequency questionnaire and remote diet; food frequency questionnaire and past diet; food frequency questionnaire and retrospective study; food frequency questionnaire and retrospective recall*, que relataram a utilização do QFCA como método de investigação retrospectiva do consumo de alimentos; foram analisados também artigos referidos em outras revisões sobre o assunto (Nelson, 1991; Friedenreich, Slimani & Riboli, 1992; Willett, 1998) que contemplaram o mesmo critério de seleção. A revisão limitou-se às investigações que utilizaram QFCA tendo em vista a importância que este método tem ganhado na pesquisa epidemiológica que relaciona o consumo de alimentos, nutrientes ou outros componentes alimentares e o risco de doença.

O QFCA, que pode ser quantitativo, semi-quantitativo ou apenas qualitativo, consiste numa lista definida de itens alimentares para os quais os respondentes devem indicar a frequência do consumo num período de tempo determinado. A frequência do consumo costuma ser relatada, por exemplo, através de categorias definidas, que objetivam caracterizar um gradiente de ingestão, como por exemplo: mais de três vezes ao dia, 2-3 vezes ao dia, 1 vez

por dia, 5-6 vezes por semana; 2-4 vezes por semana; 1 vez por semana; 1-3 vezes por mês; raramente ou nunca.

O registro da dieta habitual de períodos anteriores será definido no presente trabalho como a *investigação de base*. Posteriormente, esses indivíduos relatam retrospectivamente o seu consumo alimentar da época da investigação de base, sendo este segundo registro da dieta denominado de *segunda investigação*. Nesta ocasião, os participantes da pesquisa, descrevem, também, a sua dieta atual ou do período imediatamente anterior.

Será considerada como *dieta, consumo ou relato original ou de base*, aquela que foi registrada previamente na investigação de base; *dieta, consumo ou relato retrospectivo*, refere-se ao relato posterior do consumo alimentar original, e a *dieta, consumo ou relato recente ou atual* é a alimentação descrita como praticada no período imediatamente anterior ou na época da segunda investigação.

Estudos analisados

Em três dos 13 artigos analisados, os indivíduos incluídos no estudo eram controles de pesquisa do tipo caso-controle sobre a associação entre dieta e câncer (Byers et al., 1987; Persson, Ahlbom & Norell, 1990; Dwyer & Coleman, 1997). Outros 7 estudos investigaram casos e controles que participavam de estudos de caso-controle ou de coorte prospectivo (Thompson et al., 1987; Wilkens et al., 1988; Willett et al., 1988; Lindsted & Kuzma, 1989; Sobell et al., 1989; Lindsted & Kuzma, 1990; Wilkins & Bunn, 1997). Duas pesquisas de coorte prospectiva originaram quatro artigos (Dwyer et al., 1989; Dwyer & Coleman, 1997; Lindsted & Kuzma, 1989; Lindsted & Kuzma, 1990). Por fim, um dos trabalhos investigou indivíduos que procuraram um serviço de saúde para exame anual de rotina (McKeown-Eyssen et al., 1986). O intervalo de tempo entre a investigação de base e a segunda investigação variou de 1 ano até 44 anos (Quadro 2.1).

O critério para a inclusão de estudos foi a utilização de QFCA na segunda investigação. Na investigação de base, a história dietética foi citada em 2 artigos (Dwyer et al., 1989; Dwyer & Coleman, 1997), o registro de 7 dias foi usado na pesquisa de Sobell et al. (1989). Willett et al. (1988) usaram na investigação de base 4 registros com pesagem durante uma semana em cada

oportunidade, coletados num período de um ano, associados com um QFCA de 61 itens alimentares.

QFCA idênticos foram aplicados na investigação primária e na secundária em 6 dos trabalhos analisados (Rohan & Potter, 1984; McKeown-Eyssen et al., 1986; Wilkens et al., 1988; Lindsted & Kuzma, 1989; Lindsted & Kuzma, 1990; Persson, Ahlbom & Norell, 1990); em outros 2, foram utilizados QFCA diferentes nas duas pesquisas (Byers et al., 1987; Thompson et al., 1987). Wilkins III & Bunn (1997) não especificaram o método de avaliação do consumo de alimentos na investigação de base; relatam, entretanto, que o consumo de alimentos nesta ocasião foi investigado por telefone.

Os artigos tiveram como objetivo avaliar a validade do relato da dieta de períodos anteriores, alguns procuraram determinar qual o melhor preditor das práticas alimentares do passado: o relato da dieta recente ou o relato retrospectivo da dieta prévia (Rohan & Potter, 1984; McKeown-Eyssen et al., 1986; Byers et al., 1987; Lindsted & Kuzma, 1989; Willett et al., 1988; Dwyer & Coleman, 1997). Para avaliar a validade do QFCA na estimação do consumo alimentar progresso, as investigações compararam a dieta original com a dieta relatada retrospectivamente. Para avaliar as possíveis mudanças na dieta no intervalo entre as duas investigações, os estudos compararam a dieta original com a dieta recente ou atual.

Quatro dos estudos analisaram informações de casos e controles com a finalidade de avaliar as diferenças na capacidade de relatar a dieta do passado nesses dois grupos de indivíduos (Wilkens et al., 1988; Lindsted & Kuzma, 1989; Lindsted & Kuzma, 1990; Wilkins & Bunn, 1997). Outros 2 artigos preocuparam-se em observar as variações na capacidade de relatar o consumo alimentar prévio relacionadas com as modificações dos hábitos alimentares (Byers et al., 1987; Persson, Ahlbom & Norell, 1990).

Dwyer et al. (1989) explicitaram como objetivo descrever as características individuais que melhor explicariam a variabilidade da associação entre o relato original e o recente. Por sua vez, Dwyer e Coleman (1997) procuraram avaliar se o declínio da memória para consumo de alimentos é invariável ao longo do tempo.

O Quadro 2.2 resume os procedimentos de análise dos dados desenvolvidos nos diferentes estudos.

Resultados dos estudos

A Tabela 2.1 apresenta resultados de correlações obtidas para o consumo de nutrientes entre os relatos original e retrospectivo, e a Tabela 2.2 demonstra estas correlações para o consumo de alimentos.

Rohan e Potter (1984) obtiveram coeficientes de correlação que variavam entre 0,25 (proteínas) e 0,87 (álcool) e observaram que as diferenças entre o consumo original e o relato retrospectivo não foram estatisticamente significativas. Segundo esses mesmos autores variações pequenas no relato da frequência do consumo de alimentos, que são consumidos irregularmente e extremamente ricos em determinados nutrientes, levam a distorções nas estimativas do consumo retrospectivo e a grandes diferenças na comparação deste com a dieta original: um exemplo típico é o consumo de retinol derivado da ingestão de fígado. A diferença obtida entre os dois relatos de consumo de meia porção de fígado por mês foi suficiente para determinar a discrepância na ingestão de retinol da ordem de 300 μ g entre as estimativas das duas investigações. Este exemplo ilustra a sensibilidade das medidas absolutas do consumo estimado de nutrientes com relação às variações no relato da frequência do consumo dos itens alimentares.

McKeown-Eyssen et al. (1986) obtiveram as maiores correlações, exceto para retinol/vitamina A: observaram coeficientes de correlação que variaram entre 0,47 (retinol) (Tabela 2.1) e 0,90 (leite e derivados) (Tabela 2.2). Observe-se que o trabalho em referência foi o que referiu um menor intervalo entre as duas investigações (1 ano). Esses autores consideraram que para o consumo de fibra e gordura, a melhor predição da dieta do passado foi obtida através do relato retrospectivo, mesmo considerando que houve sub-relato, isto é, subestimação da ingestão.

Os resultados obtidos por Byers et al. (1987) evidenciaram que para a maioria dos itens alimentares considerados, os relatos originais se correlacionaram melhor com a dieta retrospectiva do que com a dieta atual. Em 15 dos 47 itens analisados, as correlações foram estatisticamente significativas (Tabelas 2.1 e 2.2). Ao utilizar a classificação em quintis para analisar a concordância entre os relatos de consumo de gorduras, vitamina A e fibras, esses autores observaram que na comparação entre a dieta original e a

retrospectiva houve concordância dentro de ± 1 quintil em 71% dos relatos de ingestão de gorduras, 74% dos relatos de ingestão de vitamina A e 78%, no caso do consumo de fibras.

Os achados de Thompson et al. (1987) revelaram que os coeficientes de correlação obtidos na comparação entre os relatos original e retrospectivo variaram entre 0,30 (gorduras e óleos) e 0,51 (leite e derivados) (Tabelas 2.1 e 2.2). Esses autores observaram que a concordância entre a dieta original e a retrospectivamente relatada foi maior para os alimentos que nunca ou raramente são consumidos, e para aqueles utilizados com as maiores frequências. Níveis mais baixos de concordância foram observados para os alimentos utilizados com frequência moderada. No citado estudo, a proporção de relatos exatamente concordantes entre a investigação de base e a retrospectiva variou de 26,7% (para gorduras e óleos) até 55,3% (para bebidas alcoólicas).

Willett et al. (1988) obtiveram coeficientes de correlação que variaram entre 0,38 (vitamina A) e 0,61 (carboidratos) quando compararam os relatos de consumo de nutrientes original e retrospectivo sem considerar um conjunto de perguntas abertas que inquiriam ao respondente as marcas de alguns itens alimentares. Nesse trabalho os autores concluíram que o QFCA pode fornecer informação útil sobre o consumo de nutrientes de 3 ou 4 anos atrás (Tabela 2.1).

Na Tabela 2.1 são apresentados alguns dos coeficientes de correlação obtidos por Sobell et al. (1989) quando compararam o consumo de nutrientes estimado no relato original e no retrospectivo do grupo que respondeu ao questionário através de uma entrevista. Sobell et al. (1989) obtiveram valores que variaram entre 0,45 (cálcio) e 0,75 (ácidos graxos saturados) e observaram que as correlações foram mais elevadas entre os indivíduos entrevistados do que para aqueles em que o questionário foi auto-administrado; também salientaram que as estimativas das médias do consumo de nutrientes na observação retrospectiva eram próximas daquelas do relato original. Mesmo entre os que responderam o questionário pelo correio, tal observação levou à conclusão de que a comparação das médias de consumo pode não ser um bom estimador da acurácia dos relatos de consumo alimentar. Ao analisarem os dados de concordância entre relatos do consumo de alimentos por grupos

de idade, Sobell et al. (1989) não encontraram suporte para a hipótese de que pessoas mais velhas sejam menos capazes de lembrar da dieta num período progresso.

Dwyer et al. (1989) compararam relatos com intervalos médios de 44, 30 e 20 anos e obtiveram coeficientes de correlação medianos crescentes na medida em que se reduzia o tempo entre o relato de base e a segunda investigação. Na comparação entre o relato original e o retrospectivo, a mediana do coeficiente de correlação foi 0,12 quando o intervalo médio era de 44 e de 30 anos; quando o período de tempo entre as investigações original e retrospectiva era de 20 anos, o coeficiente de correlação mediano foi 0,24. Na Tabela 2.2 são apresentadas as correlações obtidas entre relatos com um intervalo de 20 anos que variaram entre 0,01 (vegetais ricos em vitamina A) e 0,78 (álcool). Para Dwyer et al. (1989) o sexo, a escolaridade e a participação na compra e no preparo dos alimentos contribuíram para a explicação da variância do relato de alguns alimentos, mas não da sua maioria.

Para Lindsted e Kuzma (1989, 1990) a capacidade de recordar a dieta progressa foi similar quando foram analisados dados com um intervalo de 8 e de 24 anos. Lindsted e Kuzma (1989) relataram que a capacidade de recordar o consumo alimentar prévio esteve associada às mudanças nos hábitos alimentares, idade e padrão alimentar vegetariano. O sexo, contudo, não demonstrou ter importância para o ato recordatório. Para os autores, indivíduos vegetarianos tiveram melhor capacidade de relatar o consumo prévio porque: a variabilidade dia-a-dia de sua dieta era menor; seus hábitos alimentares tinham sofrido menos alterações; e tinham um maior grau de informação sobre alimentação do que os não-vegetarianos.

Comparando informações sobre a dieta originalmente registrada e a retrospectivamente relatada após 24 anos, Lindsted e Kuzma (1989) observaram que para a maioria dos 21 itens alimentares do QFCA não houve diferença significativa entre as médias de consumo nos dois relatos. Para os casos foram observadas diferenças significativas em 8 alimentos (frutas, vegetais, cereais, frituras, arroz, macarrão, peixe e leite) e para os controles em 5 (vegetais, cereais, arroz, macarrão e peixe). Por outro lado, a correlação entre os dois relatos tenderam a ser maiores para o grupo dos controles do que para os casos; enquanto que a concordância absoluta entre os dois relatos foi

similar para casos e controles.

Alguns dos coeficientes de correlação obtidos por Lindsted e Kuzma (1989) entre as estimativas do consumo de alimentos, de acordo com os relatos original e retrospectivo, são apresentadas na Tabela 2.2. Estes variavam entre 0,13 (chá) e 0,75 (carnes) para os casos e entre 0,19 (panquecas) e 0,74 (carnes), para os controles.

Lindsted e Kuzma (1990) assinalaram que os indivíduos mais novos, que tinham menos doenças crônicas, maior grau de escolaridade, menos mudanças na dieta ao longo da vida e eram mais magros foram capazes de lembrar melhor a dieta progressiva. Salientaram, também, que as mudanças na dieta parecem ter forte correlação com a capacidade de recordar a dieta progressiva, o que pode ter contribuído para a lembrança incompleta dos grupos alimentares que sofreram grandes mudanças no seu consumo no intervalo entre as duas investigações.

Investigando diferenças na habilidade de relatar a dieta do passado segundo a condição de caso e controle, Lindsted e Kuzma (1990) não encontraram divergências consistentes entre os dois grupos. Embora os casos tendessem a relatar um pouco mais fielmente a dieta progressiva do que os controles, esta diferença foi reduzida substancialmente após uma ponderação segundo as mudanças na dieta, uma vez que os controles alteraram os hábitos alimentares com maior frequência do que os casos, e seria esta, provavelmente, a razão do relato menos fiel entre os controles.

Lindsted e Kuzma (1990) observaram que o percentual de concordância entre os relatos de base e o retrospectivo foi em média de 42%. Os casos relataram 21 itens alimentares com concordância absoluta; entre os controles este índice foi observado em 14 dos 35 alimentos investigados. Ao analisarem as correlações obtidas para 35 itens alimentares no relato retrospectivo da dieta de casos e controles, assinalaram que os controles apresentaram correlações mais elevadas em 19 alimentos, e os casos, em 16 deles (Tabela 2.2).

Os achados de Persson et al. (1990) evidenciaram que os respondentes que aumentaram o seu consumo alimentar no período de 4 anos entre as duas entrevistas superestimaram o consumo prévio; por outro lado, tendência inversa foi observada naqueles que reduziram o consumo no período,

sugerindo forte influência do consumo atual na recordação do consumo alimentar pregresso. Os autores analisaram que tanto o uso da informação sobre o consumo atual de alimentos como o uso do relato retrospectivo da dieta podem levar a erros de classificação similares quando comparados em termos de sensibilidade e de especificidade. Ponderaram, entretanto, que nos estudos epidemiológicos as conseqüências de utilizar uma ou outra abordagem dependem também das diferenças entre os relatos de casos e de controles. Nos estudos caso-controle a estimativa da exposição só ocorre após a identificação dos casos, e a doença sob investigação pode ter afetado os seus hábitos alimentares. Este fato poderia acarretar em grandes erros de classificação baseados nas informações sobre a dieta correntemente praticada entre os casos e os controles, levando a concluir que o relato retrospectivo da dieta seria um estimador mais apropriado.

Wilkens et al. (1992) observaram que tanto no grupo dos casos como dos controles, cerca de 25% relataram o consumo prévio com diferenças que variavam $\pm 2,5\%$ em relação ao consumo de base; cerca de 50% dos respondentes forneceram respostas dentro de uma faixa de variação de $\pm 5,0\%$ do registro original. Os referidos autores relataram que etnia, mudança nos hábitos alimentares e o intervalo de tempo entre as duas observações tiveram efeito sobre o relato retrospectivo; observaram diferenças significativas nos relatos de casos e controles quando o intervalo entre as duas investigações era maior que 8 anos, sugerindo que a experiência de ter um diagnóstico de uma enfermidade de prognóstico grave como o câncer poderia afetar a capacidade de relatar a dieta do passado.

Segundo Wilkens et al. (1988), os respondentes substitutos foram bons informantes do consumo dietético. Para essa citada investigação, os pesquisadores utilizaram como substitutos pessoas que viveram com o indivíduo índice nos 5 anos que antecederam a entrevista original e que referiram sentir-se à vontade para relatar a dieta deste, o que incluiu cônjuges e outros parentes. Os coeficientes de correlação ajustados obtidos por Wilkens et al. (1988) variaram entre 0,17 (gordura saturada) nos casos e 0,40 (carboidratos) nos controles (Tabela 2.1).

Dwyer e Coleman (1997) demonstraram que as correlações entre a dieta original e o relato retrospectivo apresentaram tendência de redução com o

aumento do intervalo de tempo entre as duas investigações. Assinalaram que a memória alimentar varia de alimento para alimento; para alguns, como arroz, café e frutas cítricas, o relato retrospectivo da infância e da adolescência não foi necessariamente menos válido do que o obtido para a idade adulta. A Tabela 2.2 apresenta alguns dos coeficientes de correlação estimados pelo citado estudo tomando como base relatos de consumo de alimentos quando os entrevistados tinham em média 30 anos comparados com relatos retrospectivos com a idade média de 55 anos; esses resultados variaram entre 0,10 (café) e 0,80 (álcool), e a mediana dos coeficientes calculados foi 0,24.

Os erros de omissão (deixar de relatar um alimento que foi consumido no passado) parecem ocorrer em proporção muito menor que os de comissão (relatar como ingerido um alimento que não fazia parte do relato original), principalmente no caso de alimentos que foram incorporados à dieta no intervalo entre as duas investigações, concluíram Dwyer e Coleman (1997).

Não foram observadas diferenças substanciais no tamanho e na direção dos erros dos relatos da dieta durante a gravidez de mães de casos de câncer cerebral e de mães de controles na investigação de Wilkins III e Bunn (1997). Contudo, notaram-se diferenças nos relatos oferecidos pelos pais sobre o consumo alimentar das crianças, segundo sua condição de caso ou de controle, para a maioria dos componentes da dieta estudados por Wilkins III e Bunn (1997). Os resultados sugeriram que o uso do relato retrospectivo, por parte dos pais, sobre os hábitos alimentares prévios de crianças pode não ser apropriado em estudos caso-controle, especialmente quando se trata do consumo de crianças que haviam falecido antes do primeiro inquérito.

A Tabela 2.3 apresenta os coeficientes de correlação obtidos na comparação entre os relatos original e atual dos 6 estudos que exploram estas informações (Rohan & Potter, 1984; McKeown-Eyssen et al., 1986; Byers et al., 1987; Dwyer et al., 1989; Lindsted & Kuzma, 1990; Dwyer & Coleman, 1997). As correlações entre a dieta original e a retrospectivamente relatada são quase sempre maiores que entre a original e a atual, o que confere maior poder ao relato retrospectivo, em relação à dieta atual, quanto à estimação da dieta progressiva.

Rohan e Potter (1984) notaram que os coeficientes de correlação dos relatos dos homens foram semelhantes quando comparados os retrospectivo-

original e os original-atual (Tabelas 2.1, 2.1, 2.3). Contudo, entre as mulheres, as correlações obtidas entre os relatos retrospectivo-original foram consistentemente maiores do que aquelas entre o consumo original-atual de nutrientes (dados não apresentados).

McKeown-Eyssen et al. (1986) observaram que o consumo atual de nutrientes foi menor que o consumo estimado nos relatos original e retrospectivo.

Byers et al. (1987) assinalaram que os níveis de consumo de nutrientes, retrospectivamente relatados, eram maiores do que aqueles baseados nos relatos original e atual. Entretanto, o consumo original de nutrientes apresentou correlação maior com o relato retrospectivo da dieta comparativamente ao relato da dieta atual. Na comparação entre a dieta original e a dieta atual, utilizando a classificação em quintis, observaram concordância dentro de ± 1 categoria em 66% dos relatos de consumo de gorduras, em 70% dos relatos de consumo de vitamina A e em 72% dos relatos do consumo de fibras.

Thompson et al. (1987) avaliaram a concordância entre os consumos de alimentos atual e original através do percentual médio de concordância exata e observaram que este variou entre 26,7% (gorduras e óleos de adição) e 52,2% (álcool). Alguns alimentos apresentaram estabilidade no consumo, como o peixe (44,4% de concordância absoluta) e frango (42,4%); outros itens tiveram alterações nos níveis de consumo entre as duas investigações, tais como os ovos (26,8% de concordância absoluta) e os vegetais (27,9%) (Tabela 2.3).

Dwyer et al. (1989) analisaram relatos de consumo de alimentos com intervalos médios de 44, 30 e 20 anos; comparando os relatos original e atual, obtiveram coeficientes de correlação medianos de 0,04, 0,08 e 0,16, respectivamente, considerando os intervalos de tempo indicados. Quando analisaram o consumo, considerando grupos de alimentos, tiveram resultados um pouco melhores para o intervalo médio de 20 anos, mas não para os períodos mais longos; os coeficientes de correlação medianos assim estimados foram de 0,03; 0,06 e 0,21 para cada um dos períodos investigados.

Lindsted e Kuzma (1990) observaram que o percentual de concordância entre os relatos original e atual foi, em média, 39%. Na Tabela 2.3 são apresentados alguns dos coeficientes de correlação estimados ao se cotejar estas duas informações: observa-se que casos e controles obtêm valores

próximos, tendo os autores verificado uma forte similaridade entre estas correlações e aquelas observadas entre os relatos original e retrospectivo (Tabela 2.2). Quando um alimento tinha correlação reduzida entre os relatos original e atual, indicando grandes mudanças nos hábitos alimentares, também apresentava coeficiente de correlação reduzido entre os relatos original e retrospectivo, demonstrando capacidade de recordação limitada no que diz respeito a este item.

Dwyer e Coleman (1997) observaram que os coeficientes de correlação obtidos para a comparação entre o consumo original e o consumo atual foram sempre menores que aqueles obtidos na comparação entre o consumo original e o retrospectivamente relatado (Tabelas 2.1 2.2 e 2.3). No citado estudo foi desenvolvida uma regressão linear na qual os relatos retrospectivos do consumo alimentar progresso (com a idade de 30 anos) foram comparados com o seu registro original e com o consumo de alimentos atual. Assim, a variável dependente foi o consumo original e as variáveis independentes o relato retrospectivo e o recente. Os resultados obtidos nessa análise de regressão linear indicaram claramente que o relato retrospectivo prediz o consumo alimentar progresso mais acuradamente do que o consumo atual ou recente.

Em resumo, a maioria dos estudos analisados concorda que o relato retrospectivo é melhor estimador da dieta do passado do que a dieta atual, mesmo sujeito à classificação incorreta. Uma das razões que levaram a esta conclusão foi a constatação da existência de importantes mudanças nos hábitos alimentares ao longo dos anos (Rohan & Potter, 1984; McKeown-Eyssen et al., 1986; Byers et al., 1987; Lindsted & Kuzma, 1989; Willett et al., 1988; Dwyer & Coleman, 1997). Em dois dos artigos estudados (Sobell et al., 1989; Persson, Ahlbom & Norell, 1990) o uso das informações obtidas através do relato retrospectivo da dieta prévia apresentou grau de classificação incorreta e índices validade similares aos das informações referentes à dieta atual.

A análise conjunta dos dados não permitiu afirmar que maiores correlações foram obtidas quando os questionários das duas investigações eram iguais, como foi o caso de três dos estudos (Rohan & Potter, 1984; McKeown-Eyssen et al., 1986; Wilkens et al., 1988).

A avaliação da concordância entre os relatos originais e retrospectivos através da classificação ordinal em quintis mostrou que os erros de classificação são menores nos quintis extremos do que nos intermediários (Byers et al., 1987; Willett et al., 1988). Este achado corrobora a observação de que os alimentos usados com maior e menor frequência são relatados com maior precisão, enquanto que aqueles consumidos em frequências intermediárias são recordados com maior dificuldade (Thompson et al., 1987; Lindsted & Kuzma, 1990; Dwyer & Coleman, 1997).

Embora a frequência do consumo pareça ser determinante na acurácia do relato retrospectivo, o padrão de consumo é, provavelmente, o fator mais importante. Por exemplo, o hábito de comer peixe às sextas-feiras, feijoada aos sábados ou macarronada no domingo é um padrão de consumo facilmente recordado; outro exemplo são os pratos típicos de datas festivas.

Outra evidência que esteve presente na maior parte das investigações foi a constatação de que o relato retrospectivo da dieta sofre influência dos hábitos alimentares atuais, independente da ordem e da forma de encaminhamento das perguntas no instrumento utilizado (Byers et al., 1987; Dwyer et al., 1989; Lindsted & Kuzma, 1990; Persson, Ahlbom & Norell, 1990; Dwyer & Coleman, 1997).

Observa-se que para um mesmo alimento ou nutriente as correlações obtidas nos diferentes estudos é extremamente variável, enquanto que dentro de cada estudo os coeficientes de correlação tendem a manter uma certa uniformidade. Tais resultados sugerem que este estimador não depende do tipo de alimento ou nutriente em consideração, mas das condições sob as quais ocorreram as investigações de base e secundária; consistiriam possíveis exceções o álcool e o retinol. No caso do álcool obtém-se, freqüentemente, correlações mais elevadas, por que o seu consumo é marcado por forte conotação social e psicológica, portanto, a sua recordação parece ser mais fidedigna. Quanto ao retinol, são obtidas correlações mais fracas, provavelmente devido ao fato de ser um nutriente que se concentra em poucos alimentos e, quando ocorre o relato incorreto de algum destes, o desvio entre os consumos original e retrospectivo estimados tende a ser elevado.

Comentários

Os estudos de validação de instrumentos de avaliação do consumo progresso de alimentos resultam da análise da concordância entre o consumo de alimentos/nutrientes estimado retrospectivamente pelo instrumento em teste, e o consumo de alimentos/nutrientes registrado anteriormente e considerado de referência, cuja estimativa também pode estar sujeita a erros. A validade do relato da dieta do passado é o reflexo não apenas da capacidade do instrumento a ser testado, mas também das imperfeições dos dados de referência.

Freqüentemente são obtidos coeficientes de correlações moderados nesses estudos, variando entre 0,4-0,7. Porém, Block (1994) assinala que estas correlações encontram-se na mesma faixa de variação daquelas obtidas para várias medidas fisiológicas, como por exemplo, a pressão sangüínea, o colesterol sérico, o sódio urinário e a gordura corporal.

O consumo dos alimentos encontra-se amplamente distribuído na população e as estimativas de risco obtidas nos estudos caso-controle envolvendo dieta e doença são, em geral, moderadas, variando entre de 0,5 a 2,0. Estes riscos são usualmente baseados em diferenças nas médias da ingestão de alimentos/nutrientes de casos e de controles, cujos valores situam-se em torno de 5%. Nesse contexto, é fácil admitir que erros na estimativa da exposição da ordem 3-4% possam distorcer seriamente a associação entre fator e evento de interesse (Coggon, 1991; Willett, 1998).

Afirma-se com freqüência que em estudos epidemiológicos a estimação precisa do consumo de alimentos não seria sempre necessária. Uma descrição válida do consumo do grupo de estudo como um todo, e a correta classificação dos indivíduos em categorias de consumo, seriam mais importantes, especialmente se o que se pretende é analisar a associação entre dieta e doença. Deste ponto de vista, alguns erros de memória poderiam ser tolerados, por exemplo, omitir alimentos consumidos raramente ou superestimar outros consumidos freqüentemente. Desta maneira, os erros de classificação seriam pequenos e os resultados válidos para estimar riscos relativos (Dwyer, Krall & Coleman, 1987).

Parece evidente que o relato do consumo alimentar prévio é um

processo mental que está subjugado aos valores e símbolos que perpassam os hábitos e padrões alimentares. Uma evidência disto é que não foram constatados fatores que definitivamente modificavam a qualidade do relato, exceto a estabilidade da dieta e o padrão de consumo.

Os estudos analisados indicaram que as características individuais explicam pouco a variância do relato da dieta prévia; a idade parece não limitar a capacidade de lembrar a dieta progressiva. Por outro lado, o intervalo de tempo entre a dieta original e o relato retrospectivo teve influência nos coeficientes de correlação observados, que eram menores quanto maior o intervalo entre as duas investigações.

O que mais influenciou o relato da dieta do passado foi o padrão atual de consumo e a modificação dos hábitos alimentares ocorrida entre a investigação de base e a secundária. Embora não tenham sido encontradas discrepâncias importantes entre o consumo prévio relatado por casos e controles, alguns estudos sugerem que a condição de caso, especialmente em alguns tipos de câncer, pode afetar a capacidade de relatar o consumo prévio de alimentos.

Os artigos referidos demonstraram que a investigação retrospectiva do consumo alimentar através de questionários de frequência do consumo de alimentos não é um artefato, mas uma maneira útil de se obter este tipo de informação, e que a sua validade relativa não é muito diversa da que se obtém em relatos da dieta recente. Foram obtidos coeficientes de correlação semelhantes aos observados nos estudos de validação de instrumentos que investigam a dieta atual, sendo o mesmo o observado com relação à proporção de indivíduos classificados incorretamente (Willett, 1998).

Friedenreich (1994) destaca a necessidade de se conduzir investigações que reconheçam os fatores capazes de predizer relatos retrospectivos confiáveis e de sugerir maneiras de melhorá-los. Para reduzir erros nos relatos de dieta progressiva, têm sido desenvolvidas pesquisas que buscam compreender os processos relacionados com a lembrança alimentar. Para Dwyer et al. (1987), quatro achados consistentes emergem dos estudos de validação do relato da dieta prévia: (a) os indivíduos deixam de relatar o consumo de alimentos que realmente foram consumidos; (b) os indivíduos relatam alimentos que eles não haviam comido no período de referência; (c) os relatos das quantidades e dos tipos de alimentos são incorretos e (d) a dieta

atual influencia a lembrança da dieta prévia.

A psicologia cognitiva tem contribuído para o aperfeiçoamento dos instrumentos de avaliação do consumo alimentar, e considera que os estágios envolvidos na resposta a uma pergunta são: (a) a compreensão da questão, (b) a recuperação da informação, (c) a estimativa e o julgamento e (d) a formulação da resposta (Friedenreich, 1994).

O primeiro estágio envolve, portanto, a interpretação do sentido da pergunta, podendo a idade, o sexo, a escolaridade e as experiências pessoais ter influência nesse estágio. Uma vez recuperada a informação na memória, há um momento em que o respondente avalia a sua adequação como resposta à pergunta formulada; nesta etapa, um provável determinante da qualidade da resposta é o intervalo de tempo desde o evento em referência. Também são importantes o tipo de informação desejada, o nível de detalhamento esperado, a frequência e a regularidade da experiência alvo. Finalmente, durante a formulação da resposta, os fatores que são ponderados pelo respondente incluem a relevância social da resposta, a percepção do que é uma resposta "correta" e o nível de constrangimento proporcionado pelo assunto em pauta (Friedenreich, 1994).

Para melhorar a qualidade das questões formuladas e das respostas obtidas têm sido propostas técnicas que incluem, por exemplo, o uso de linguagem simples e adequada, o fornecimento de instruções mais detalhadas ao entrevistador e ao respondente. Outros procedimentos envolvem a estimulação de atitudes nos entrevistados como solicitar que pensem alto enquanto respondem às questões, ou que expliquem como chegaram àquelas respostas. O entrevistador pode pedir ao respondente para repetir a questão com suas próprias palavras ou para atribuir um grau de confiança as suas respostas. Outros recursos que o entrevistador pode utilizar são, por exemplo, citar palavras ou acontecimentos que ajudem a lembrança do evento de referência e discutir previamente com o respondente os tópicos da entrevista (Jobe & Mingay, 1989).

Ganhar a confiança do entrevistado, procurar motivá-lo para a entrevista e tentar criar um compromisso com a confiabilidade das respostas são atitudes que levam à melhoria da qualidade da entrevista (Friedenreich, Slimani & Riboli, 1992).

A validade do relato da dieta pgressa foi investigada com mais intensidade na década de 80 e nos primeiros anos da década atual. Aparentemente o crescente desenvolvimento de estudos prospectivos sobre dieta e doenças crônicas, incluindo em seus protocolos a utilização de biomarcadores, arrefeceu o interesse neste tipo de investigação. Contudo, para algumas doenças raras, de rápida evolução e prognóstico reservado, como por exemplo, tumores do sistema nervoso central, o desenho caso-controle continua sendo uma alternativa viável para o estudos dos seus fatores etiológicos.

Para apreender o papel da dieta praticada em momentos precoces da vida no aparecimento das diversas doenças crônicas que afligem uma extensa proporção da população adulta e idosa, ainda é necessário o desenvolvimento e a avaliação de metodologias de investigação retrospectiva do consumo alimentar, visto que os estudos prospectivos somente mostrarão resultados daqui a muitas décadas e o seu alto custo inviabiliza sua execução nos países em desenvolvimento.

A importância da investigação da dieta prévia nos estudos de desenho caso-controle permanece relevante, sem prejuízo para o emprego dos estudos de coorte e do uso de biomarcadores. O presente trabalho permite reconhecer que o uso do QFCA em pesquisas desta natureza é uma ferramenta prática, por vezes desconhecida ou desacreditada, mas que pode ser um instrumento de grande valia para aumentar a acurácia das estimativas das exposições pgressas aos componentes da dieta.

Estudos que comparam o relato prévio da dieta de casos e de controles podem fornecer informação útil sobre a interpretação dos estudos de caso-controle, permitindo uma investigação mais detalhada sobre a ocorrência do viés de memória. Qualquer estudo que tente obter informações sobre eventos que ocorreram no passado pode estar sujeito a esta tendenciosidade. O viés de memória pode ser afetado pelo intervalo de tempo desde a exposição, o grau de detalhe sobre a exposição que está sendo requerido, pelas características pessoais dos respondentes, se o assunto em questão obedece a padrões socialmente desejáveis de resposta e pelo simbolismo e o significado emocional dos eventos sob estudo, podendo afetar diferencialmente as respostas obtidas de casos e de controles.

Existem vários fatores que podem contribuir para o relato diferenciado entre ambos. A motivação para participar pode ser maior em casos do que em controles (os primeiros buscam uma razão para a sua doença). Os casos poderiam refletir melhor sobre as exposições passadas, ou já terem sido inquiridos anteriormente sobre a exposição investigada pelo clínico ou já foram informados sobre a associação existente entre esta e a doença em questão. Os controles, raramente, estiveram propensos a pensar sobre a exposição, embora, muitas vezes, os hábitos alimentares sejam intensamente discutidos na mídia como relacionados com o risco de adoecer. O viés de memória é derivado, ainda, da tendência para mudanças no comportamento alimentar em razão do diagnóstico ou do tratamento, influenciando a acurácia da lembrança entre os casos (Coggon, 1991; Margetts, 1991).

Os resultados analisados sugerem fortemente que a investigação retrospectiva do padrão alimentar é um estimador mais confiável do consumo alimentar pregresso do que a estimativa da dieta atual. Para alguns (Thompson et al., 1987), inclusive na ausência dos dados históricos, o relato retrospectivo é preferível ao uso do consumo atual como preditor dos padrões alimentares do passado remoto; e, muito embora a classificação incorreta esteja presente, as diferenças de risco permanecem detectáveis em pesquisas com tamanhos amostrais razoáveis.

É recomendável a avaliação da validade do QFCA a ser usado, apesar das limitações impostas pela pequena disponibilidade de registros históricos da dieta e da dificuldade de localizar indivíduos que participaram de inquéritos anteriores. Na validação desses questionários algumas questões devem ser abordadas: as diferenças na capacidade de recordar a dieta pregressa que podem ocorrer entre os indivíduos, considerando os seus atributos como idade, sexo e *status* em relação à doença. Também merece análise apropriada a variabilidade na concordância entre os relatos original e retrospectivo segundo o intervalo de tempo entre ambos e de acordo com o nível de modificações nos hábitos alimentares. Quando a utilização de respondentes substitutos é uma imposição da natureza da doença ou do estudo, este aspecto deve ser considerado na validação destes instrumentos.

Com base nas informações apresentadas, pode-se considerar particularmente oportuna a utilização do QFCA quando se deseja investigar a

exposição progressiva aos alimentos e seus componentes em estudos caso-controle. A avaliação do consumo alimentar prévio através do QFCA demonstrou ser capaz de produzir uma classificação relativa dos indivíduos investigados com um nível aceitável de validade, sendo, portanto, de grande utilidade em estudos sobre o papel da dieta na etiologia das doenças crônicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Rosely Sichieri (Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro – IMS/UERJ), Dra. Gulnar Azevedo e Silva Mendonça (IMS/UERJ; Instituto Nacional do Câncer) e Dr. Evandro Coutinho (IMS/UERJ; Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz – ENSP/FIOCRUZ) pelas sugestões oferecidas.

Referências bibliográficas

- BLOCK G, 1994. Improving diet methods, improving epidemiologic methods. *Annals of Epidemiology*, 4:257-8.
- BYERS T, MARSHALL J, ANTHONY E, FIEDLER R, ZIELEZNY M, 1987. The reliability of dietary history from the distant past. *American Journal of Epidemiology*, 125:999-1011.
- COGGON D, 1991. Case-control and cross-sectional studies. In: MARGETTS BM, NELSON M, editors, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, p. 354-68.
- DWYER JT, COLEMAN KA, 1997. Insights into dietary recall from a longitudinal study: accuracy over four decades. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(Suppl): 1153S-8S.
- DWYER JT, GARDNER J, HALVORSEN K, KRALL EA, COHEN A, VALADIAN I, 1989. Memory of food intake in the distant past. *American Journal of Epidemiology*, 130: 1033-46.
- DWYER JT, KRALL EA, COLEMAN KA, 1987. The problem of memory in nutritional epidemiology research. *Journal of the American Dietetic Association*, 8 (11): 1509-12.
- FRIEDENREICH CM, SLIMANI N, RIBOLI E, 1992. Measurement of past diet: review of previous and proposed methods. *Epidemiologic Reviews*, 14: 177-96.
- FRIEDENREICH CM, 1994. Improving long-term recall in epidemiologic studies. *Epidemiology*, 5(1): 1-4.
- JOBE JB, MINGAY DJ, 1989. Cognitive research improves questionnaires. *American Journal of Public Health*, 79(8): 1053-55.
- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1989. Long-term (24-year) recall reliability in cancer cases and controls using a 21-item food frequency questionnaire. *Nutrition and Cancer*, 12: 135-49.

- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1990. Reliability of eight-year diet recall in cancer cases and controls. *Epidemiology*, 1(5): 392-401.
- MARGETTS BM, 1991. Basic issues in designing and interpreting epidemiological research. In: MARGETTS BM, NELSON M, editors, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, p. 13-52.
- McKEOWN-EYSSSEN GE, YEUNG KS, BRIGHT-SEE E, 1986. Assessment of past diet in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, 124:94-103.
- NELSON M, 1991. Past intake. In: MARGETTS BM, NELSON M, editors, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, p. 167-191.
- PERSSON P-G, AHLBOM A, NORELL SE, 1990. Retrospective versus original information on diet: implications. *International Journal of Epidemiology*, 19(2): 343-8.
- ROHAN TE, POTTER JD, 1984. Retrospective assessment of dietary intake. *American Journal of Epidemiology*, 120: 876-87.
- SOBELL J, BLOCK G, KOSLOWE P, TOBIN J, ANDRES R, 1989. Validation of a retrospective questionnaire assessing diet 10-15 years ago. *American Journal of Epidemiology*, 130: 173-87.
- THOMPSON FE, LAMPHEAR DE, METZNER HL, HAWTHORNE VM, OH MS, 1987. Reproducibility of reports of frequency of food use in the Tecumseh Diet Methodology Study. *American Journal of Epidemiology*, 125: 658-71.
- WILKENS LR, HANKIN JH, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, LEE J, 1992. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *American Journal of Epidemiology*, 136: 825-35.
- WILKINS III JR, BUNN JY, 1997. Comparing dietary recall data for mothers and children obtained on two occasions in a case-control study of environmental factors and childhood brain tumours. *International Journal of Epidemiology*, 26: 953-63.
- WILLETT W, SAMPSON L, BROWNE ML, STAMPFER MJ, ROSNER B, HENNEKENS CH, et al., 1988 The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. *American Journal of Epidemiology*, 127: 188-99.
- WILLETT W, 1998. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.

Quadro 2.1. Características gerais dos estudos analisados

Estudos analisados	País e período do estudo	Características das pessoas investigadas	Intervalo entre as duas investigações	Métodos de investigação do consumo de alimentos
Rohan e Potter (1984)	Austrália, 1979-80 e 1983	n = 92; homens = 44; mulheres = 38; idade: 30-74 anos; controles de uma investigação sobre câncer do intestino	aproximadamente 3 anos	QFCA, 141 itens, semi-quantitativo; auto-administrado
McKeown-Eyssen et al. (1986)	Canadá, 1982 e 1983	31 homens; idade: 32-65 anos clientela de serviço médico para exame anual de rotina	1 ano	QFCA e perguntas abertas
Byers et al. (1987)	Estados Unidos, 1975-79 e 1984-85	n = 323; homens = 232 e mulheres = 91; idade média = 60 anos; controles de investigação sobre dieta e câncer	em média 6,5 anos	investigação de base: QFCA, 129 itens; segunda investigação: QFCA, 47 itens
Thompson et al. (1987)	Estados Unidos, 1967-69 e 1982-83	n = 1184; homens = 548; mulheres = 636; idade: 45-64 anos; incluídos em estudo de coorte prospectiva	13-15 anos	investigação de base: QFCA, 110 itens; relato retrospectivo: QFCA, 83 itens e recordatório de 24 h
Willett et al. (1988)	Estados Unidos, 1980-81; 1984	150 mulheres participantes do <i>Nurses' Health Study</i> , idade: 38-63 anos (1984)	3-4 anos	investigação de base: quatro registros de 1 semana com pesagem; segunda investigação: QFCA, 116 itens, auto-administrado
Sobell et al. (1989)	Estados Unidos, 1971-75; 1985	216 homens; 57% com mais de 65 anos de idade, participantes de estudo de coorte prospectiva	10-15 anos	investigação de base: pelo menos dois registros de 7 dias; relato retrospectivo: QFCA com 98 itens; um grupo auto-administrado e outro através de entrevistas
Dwyer et al. (1989)	Estados Unidos, décadas de 30 e 50, 1965 e 1984-85.	n = 91, idade: 48-54 anos, provenientes de estudo de coorte prospectiva	aproximadamente 20, 30 e 44 anos	décadas de 30 e de 50: história dietética; em 1965: QFCA; em 1984-85: 3 QFCA's, semi-quantitativo, 23, 46 e 86 itens,
Lindsted e Kuzma (1989)	Estados Unidos, 1960; 1984	n = 216; homens = 77; mulheres = 139; casos = 117 (idade média = 71,5 anos); controles = 99 (idade média = 71,9 anos); estudo prospectivo;	24 anos	QFCA, 21 itens, auto-administrado

Estudos analisados	País e período do estudo	Características das pessoas investigadas	Intervalo entre as duas investigações	Métodos de investigação do consumo de alimentos
Lindsted e Kuzma (1990)	Estados Unidos, 1976; 1984	n = 406; homens = 140; mulheres = 266; casos = 181 (idade média = 64,1 anos); controles = 225 (idade média = 63,6 anos); estudo prospectivo sobre dieta e câncer	8 anos	QFCA com 35 itens, auto-administrado;
Persson et al. (1990)	Suécia, 1982-84; 1986-88	n = 131; idade: 40-79 anos na investigação de base; controles de estudo sobre dieta e câncer de pâncreas	4 anos	QFCA, auto-administrado
Wilkins et al. (1992)	Hawaii, 1977-79; 1983-87	131 casos (dos quais 59 substitutos) e 413 não casos (dos quais 43 substitutos); acima de 45 anos de idade, participantes <i>Health Surveillance Program</i>	3,7 a 10,4 anos	Investigação de base: QFCA, 83 itens; segunda investigação: QFCA, 83 itens
Dwyer e Coleman (1997)	Estados Unidos, décadas de 30 e 50, 1965 e 1984-85.	n = 91, idade média: 55 anos, provenientes de estudo de coorte prospectiva	aproximadamente 20, 30 e 44 anos	Décadas de 30 e de 50: história dietética; em 1965: QFCA; em 1984-85: 3 QFCA's, semi-quantitativo, 23, 46 e 86 itens
Wilkins III e Bunn (1997)	Estados Unidos, 1983-84; 1987-88	Mães de 45 casos e 60 controles de tumor primário de cérebro em crianças (menos de 20 anos de idade)	em média 4,5 anos	investigação de base: consumo de 37 itens alimentares (mãe e criança); segunda investigação: QFCA, 128 itens, semi-quantitativo, auto-administrado

Quadro 2.2. Procedimentos utilizados na análise dos dados

Estudos analisados	Análise do consumo de alimentos	Procedimentos estatísticos
Rohan e Potter (1984)	Consumo diário de nutrientes	Coefficiente de correlação de Spearman; teste de Wilcoxon e Yteste de McNemar
McKeown-Eyssen et al. (1986)	Consumo diário de nutrientes e de alimentos	Coefficiente de correlação de Pearson; teste t para médias pareadas
Byers et al. (1987)	Frequência mensal do consumo de nutrientes e de alimentos	Coefficiente de correlação de Pearson; coeficiente de correlação de Spearman; estatística kappa ponderada; classificação em quintis
Thompson et al. (1987)	Frequência semanal do consumo de grupos de alimentos e vitaminas A e C	Estatística kappa ponderada; teste t para as diferenças das médias; correlação de Spearman;
Willett et al. (1988)	Consumo diário de nutrientes	Coefficiente correlação de Pearson; teste de Wolf para avaliar as diferenças nos coeficientes de correlação
Dwyer et al. (1989)	Consumo de alimentos por semana	Coefficiente de correlação de Pearson; regressão linear; análise stepwise para analisar quais as características individuais que explicam as variações na recordação do consumo alimentar progresso
Lindsted e Kuzma (1989)	Frequência do consumo de alimentos diária e semanal	Coefficiente de correlação de Spearman; diferenças medianas; percentagem de pares de indivíduos com concordância exata e próxima; teste de Wilcoxon
Sobell et al. (1989)	Valores médios de consumo de energia e nutrientes	Coefficiente de correlação de Pearson ajustados para o consumo total de energia
Lindsted e Kuzma (1990)	Frequência do consumo de alimentos por semana	Coefficiente de correlação de Spearman; marcador de erro de memória; marcador de mudança da dieta; percentual de concordância do relato da frequência
Persson et al. (1990)	Classificação dos indivíduos em níveis de consumo alto e baixo	Grau de classificação incorreta
Wilkins et al. (1992)	Média do consumo diário de nutrientes	Coefficiente de correlação de Spearman; estatística z
Dwyer e Coleman (1997)	Consumo de alimentos	Médias das diferenças entre os relatos original e retrospectivo, coeficiente de correlação; regressão linear para inferir qual relato estima melhor o consumo do passado remoto
Wilkins III e Bunn (1997)	Consumo diário de compostos N-nitroso, ácido ascórbico, alfa-tocoferol e iodo	Coefficiente de correlação de Pearson; teste de Wilcoxon; teste t para dados pareados

Tabela 2.1. Coeficientes de correlação obtidos na comparação do consumo de nutrientes entre os relatos original e retrospectivo.

Nutriente	Rohan e Potter (1984) ^a	McKeown-Eyssen et al. (1986)	Byers et al. (1987)	Thompson et al. (1987)	Willett et al. (1988) ^b	Sobell et al. (1989) ^c	Wilkins et al. (1992) ^d		Wilkins III e Bunn (1997)			
							casos	controles	mães ^e		crianças	
									casos	contr.	casos	contr.
Proteínas	0,25	0,74	-	-	0,53	0,66	0,24	0,28	-	-	-	-
Gordura total	0,52	0,74	0,50	-	0,54	0,74	0,21	0,31	-	-	-	-
AGSA*	0,62	-	-	-	0,52	0,75	0,17	0,35	-	-	-	-
AGPO**	0,34	-	-	-	0,58	-	-	-	-	-	-	-
AGMO***	0,51	-	-	-	0,47	-	-	-	-	-	-	-
Colesterol	0,32	-	-	-	0,57	0,73	0,24	0,38	-	-	-	-
Carboidratos	0,66	-	-	-	0,61	0,49	0,22	0,40	-	-	-	-
Fibra	0,52	0,79	0,61	-	0,55	0,46	-	-	-	-	-	-
Vitamina A	0,48	0,47	0,61	0,44	0,38	0,59	-	-	-	-	-	-
Vitamina C	0,74	0,61	-	0,45	0,53	-	-	-	-	-	-	-
Vitamina E	-	-	-	-	-	-	-	-	0,54	0,51	0,75	0,45
Cálcio	0,78	0,87	-	-	0,56	0,45	-	-	-	-	-	-
Ferro	0,38	-	-	-	0,42	0,49	-	-	-	-	-	-
Iodo	-	-	-	-	-	-	-	-	0,52	0,37	0,87	0,66
Energia	0,62	-	-	-	-	0,57	-	-	0,52	0,35	0,95	0,67
Nitritos	-	-	-	-	-	-	-	-	0,66	0,52	0,71	0,60
Nitratos	-	-	-	-	-	-	-	-	0,43	0,41	0,65	0,51

* AGSA - ácidos graxos saturados

** AGPO - ácidos graxos poliinsaturados

*** AGMO - ácidos graxos monoinsaturados

^a referente apenas aos respondentes do sexo masculino

^b ajustado para consumo de energia; comparação entre 4 registros de 7 dias coletados entre 1980-81 e QFCA condensado completado em 1984

^c referente apenas aos que responderam ao questionário em entrevista; ajustado pela variação dos dados da investigação de base

^d ajustado por sexo, etnia, idade, escolaridade, mudança na dieta, intervalo entre as investigações e o tipo de respondente

^e consumo alimentar das mães durante a gestação das crianças-índices (casos e controles)

Tabela 2.2. Coeficientes de correlação obtidos na comparação do consumo de alimentos entre os relatos original e retrospectivo.

Alimento	McKeown-Eyssen et al. (1986)	Byers et al. (1987)	Thompson et al. (1987)	Dwyer et al. (1989)	Lindsted e Kuzma (1989)		Lindsted e Kuzma (1990)		Dwyer e Coleman (1997) ^a
					Casos	controles	casos	controles	
Carne em geral	0,73	0,39	0,34	0,23	0,75	0,74	0,68	0,70	0,20
Carne vermelha	0,75	-	-	-	-	-	-	-	-
Carne branca	0,71	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovos	-	0,42	0,47	0,30	0,35	0,46	0,51	0,49	0,30
Peixes	-	-	0,43	0,24	0,56	0,32	-	-	0,20
Leite e derivados	0,90	0,53	0,51	0,55	0,28*	0,54*	0,43*	0,51*	0,50
Cereais	-	0,58	-	0,30	0,50	0,37	0,53	0,51	0,30
Vegetais em geral	0,60	0,41	0,41	-	0,20	0,25	0,38	0,35	-
Batata	-	0,45	-	0,30	0,35	0,38	-	-	0,30
Salada verde	-	0,58**	-	-	0,33	0,32	0,47	0,56	-
Frutas em geral	-	0,41	0,46	-	0,26	0,23	0,37	0,35	-
Frutas cítricas	-	0,36***	-	0,43	-	-	0,39	0,39	0,40
Gorduras e óleos	-	-	0,30	-	-	-	-	-	-
Frituras	-	-	0,48	-	0,46	0,61	-	-	-
Café	-	0,71	-	0,14	0,60	0,61	0,76	0,71	0,10
Bolos e doces	-	0,35	0,44	0,36	0,50	0,55	0,52	0,55	0,40
Molho p/salada	-	0,42	-	-	-	-	0,44	0,34	-
Álcool	-	-	-	0,78	-	-	-	-	0,80
Feijões e ervilhas	-	0,37	-	-	-	-	0,42	0,47	-

^a refere-se à comparação entre a estimativa do consumo de alimentos na investigação de base, quando os indivíduos tinham em média 30 anos (1964) e na segunda investigação, quando os mesmos tinham, em média, 55 anos de idade (1984-85)

* somente leite integral

** somente alface; *** somente laranja

Tabela 2.3. Coeficientes de correlação obtidos na comparação do consumo de alimentos e nutrientes entre os relatos original e atual de investigações selecionadas

Nutriente/ Alimento	Rohan e Potter (1984) ^a	McKeown -Eyssen et al. (1986)	Byers et al. (1987)	Dwyer et al. (1989) ^b	Lindsted e Kuzma (1990)		Dwyer e Coleman (1997) ^c
					casos	controles	
Proteínas	0,48	0,22	-	-	-	-	-
Gordura total	0,53	0,32	0,50	-	-	-	-
Fibra	0,52	0,56	0,53	-	-	-	-
Retinol/vit. A	0,48	0,55	0,49	-	-	-	-
Cálcio	0,63	0,30	-	-	-	-	-
Carnes em geral	-	-	0,36	0,04	0,52	0,57	0,0
Leite e derivados	-	-	0,45	0,28	0,36*	0,34*	0,3
Vegetais em geral	-	-	0,34	0,08	0,50	0,48	0,4**
Frutas em geral	-	-	0,30	0,10	0,34	0,31	0,1***
Ovos	-	-	0,36	0,22	0,47	0,38	0,2
Doces e bolos	-	-	0,35	0,21	0,43	0,44	0,2
Café	-	-	0,67	0,08	0,70	0,65	0,1
Cereais	-	-	0,48	0,35	0,51	0,41	0,4****
Álcool	0,78	-	-	0,23	-	-	0,2

^a referente apenas aos respondentes do sexo masculino

^b refere-se à comparação entre a estimativa do consumo de alimentos na investigação de base, quando os indivíduos tinham em média 30 anos (1964) e na segunda investigação, quando os mesmos tinham entre 48-54 anos de idade (1984-85)

^c análise de regressão e coeficientes de correlação (variável dependente: consumo original aos 30 anos (em média) de idade; variáveis independentes: consumo atual e consumo retrospectivo relatado aos 55 anos (em média))

* leite integral

** somente batata

*** somente frutas cítricas

**** grãos em geral

ARTIGO 2

**Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro
em adultos: uma revisão da literatura**

3. Artigo 2: Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: uma revisão da literatura

Association between dietary factors and brain tumors in adults: a review

Rosângela Alves Pereira e Sérgio Koifman

Resumo: Desenvolveu-se uma revisão da literatura científica publicada entre 1986 e 1999 sobre a associação entre fatores da dieta e os tumores de cérebro em adultos com o objetivo de descrever as associações observadas e discutir os aspectos metodológicos que possam influenciar os resultados observados. De um modo geral, os estudos revisados parecem apontar na direção de uma associação moderada entre os fatores da dieta e os tumores de cérebro; há evidências de que o consumo de compostos N-nitroso possa ser favorecedor do desenvolvimento desses tumores, e de que o consumo de vegetais e frutas pode ter papel na sua inibição. A participação dos respondentes substitutos nos estudos analisados pode ter introduzido viés de memória nas informações levantadas e contribuído para a inconsistência dos achados. As investigações epidemiológicas sobre a associação da dieta com estes tumores devem considerar a análise de outros fatores alimentares, além dos compostos N-nitroso. É necessário precisar os períodos de exposição que devem ser investigados e contar com criteriosa metodologia de modo a prevenir a ocorrência de tendenciosidades relacionadas com a seleção dos controles e minimizar os efeitos do viés de memória.

Palavras-chave: dieta, tumor de cérebro, epidemiologia, câncer

Abstract: *This paper is a review of scientific literature published between 1986 and 1999 assessing the relationships between dietary factors and brain tumors*

in adults. This work aimed to describe the estimated associations and to discuss methodological aspects that could influence the observed results. In general the reviewed studies seem to show a discrete association between dietary factors and brain tumors. There are evidences that N-nitroso compounds enhance the risk of developing these tumors and the intake of vegetables and fruits can inhibit them. The use of proxies in most of the studies could have introduced bias contributing to some inconsistent observations. Epidemiologic research on diet and brain tumors should consider other components of food besides N-nitroso compounds. It is important to carefully ascertain exposure assessment and to prevent bias related to controls selection and recall.

Key words: *diet, brain tumor, epidemiology, cancer*

SIGLAS UTILIZADAS NESTE ARTIGO:

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo;

Introdução

As taxas de incidência e de mortalidade dos tumores de cérebro têm aumentado nas últimas décadas, no Brasil e no mundo, particularmente em adultos. O avanço representado pela introdução de procedimentos diagnósticos mais precisos e menos invasivos, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, tem sido apontado como um dos fatores que explicam este fenômeno. Entretanto, a magnitude e a constância com que se elevam os coeficientes dificilmente comportariam apenas esta explicação (Gold, 1982; Koifman, 1995).

Ainda se conhece relativamente pouco sobre os possíveis agentes causais associados com esses tumores. Diversos fatores de risco para neoplasias de cérebro têm sido investigados em estudos epidemiológicos, contudo, até o momento não existem evidências suficientes para caracterizar aqueles causalmente associados a esse tipo de tumor, com exceção da radiação ionizante em altas doses (Inskip et al., 1995).

O processo de carcinogênese pode ser afetado por fatores nutricionais (como a obesidade) e alimentares (como os nutrientes, os contaminantes e os aditivos encontrados nos alimentos) por meio de mecanismos que favoreçam ou inibam o seu desenvolvimento. Os alimentos podem conter substâncias carcinogênicas, mas também estão presentes outras substâncias que atuam na redução dos danos ao material genético da célula causados por agentes mutagênicos ambientais. Assim, a associação entre dieta e câncer é complexa, e os processos que envolvem a relação entre a dieta e o aparecimento de neoplasias freqüentemente não são totalmente esclarecidos (Kohlmeier et al., 1995; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997).

A investigação epidemiológica sobre a associação entre dieta e câncer é permeada por uma série de dificuldades metodológicas. A primeira é relativa aos métodos de avaliação do consumo dietético, pois ainda não foram desenvolvidos instrumentos que forneçam informação acurada dos níveis de exposição ao longo do tempo. Embora a utilização de biomarcadores contribua para a estimação mais precisa dos níveis de nutrientes no organismo, esta não elimina a necessidade de instrumentos adequados para a estimação do consumo de alimentos, especialmente o consumo progressivo. Uma outra dificuldade diz respeito ao período de indução do câncer e à necessidade de determinar adequadamente o momento em que o consumo de alimentos deve ser mensurado. Por fim, outro problema é colocado pela grande variedade de substâncias ativas nos alimentos e seus diferenciados mecanismos de atuação e de interação entre si e com outros fatores endógenos e exógenos. Tais limitações geram problemas como o erro de medida, classificação inadequada dos indivíduos estudados, colinearidade entre as variáveis observadas e a obtenção de associações pouco consistentes (Kohlmeier et al., 1995).

As hipóteses a respeito da associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro relacionam-se, sobretudo, aos compostos N-nitroso como favorecedores do desenvolvimento desses tumores. Tem sido avaliado, também, o papel de antioxidantes como as vitaminas C e E atuando como protetores, particularmente, na inibição da nitrosação dos precursores dos compostos N-nitroso.

Os compostos N-nitroso constituem uma categoria de substâncias que contêm nitrosaminas e nitrosamidas, produzidas através da reação de nitrosação entre nitritos e aminas e amidas, estes compostos têm se revelado neurocarcinógenos potentes em experimentos com animais. Por outro lado, existem fortes evidências da participação dos compostos N-nitroso no aparecimento do câncer de estômago, esôfago, cólon, nasofaringe e bexiga (Inskip et al., 1995; Mirvish, 1995).

A exposição aos compostos N-nitroso pode ocorrer por via endógena ou exógena. A exposição endógena, que representa cerca de 50% das exposições aos compostos N-nitroso, é produto da nitrosação de seus precursores – nitritos e nitratos, que ocorre, principalmente, no estômago, onde o ácido gástrico age como catalisador. O potencial carcinogênico destas substâncias está relacionado com a capacidade que têm de formar adutos pro-mutagênicos no DNA celular (Preussman, 1984; Miller & Miller, 1986; Mirvish, 1986; Shephard et al., 1987).

A exposição exógena às nitrosamidas é pouco comum porque a maioria destes compostos é instável na presença de pH neutro ou alcalino, e portanto, não se mantêm em alimentos ou no ambiente. Por outro lado, as nitrosaminas são mais freqüentemente encontradas em alimentos, pesticidas, tabaco, bebidas alcóolicas, medicamentos, cosméticos e no manuseio de máquinas industriais. Enquanto as nitrosamidas decompõem-se em formas biologicamente ativas através de reação não-enzimática no pH fisiológico, as nitrosaminas requerem a mediação de enzimas na ativação para a forma carcinogênica. Porém, as evidências experimentais da relação entre as nitrosaminas e os tumores de cérebro são mais fracas do que as que tratam das nitrosamidas (Miller et al., 1984; Preussman, 1984, Choi, 1985; Mirvish, 1986; Sen, 1986; Inskip et al., 1995; Duarte & Mídio, 1996).

Os alimentos que contêm maiores quantidades de compostos N-nitroso são a cerveja, as carnes e peixes em conserva ou defumados, os queijos, os pescados processados ou cozidos e o toucinho defumado frito (*bacon*). Altos níveis de nitritos estão presentes nas carnes conservadas, no peixe, nos cereais e no leite e derivados. A principal fonte de nitratos na dieta são os vegetais e em segundo plano, a água, cuja contaminação é proveniente das atividades agrícolas e industriais. Grandes concentrações de nitratos nos

vegetais são, usualmente, conseqüência do uso excessivo de fertilizantes a base de nitrogênio (Preussman, 1984; Duarte & Mídio, 1996).

Os compostos N-nitroso têm sido associados ao desenvolvimento de câncer, especialmente, de tumores localizados na cavidade oral, no trato respiratório, no sistema digestivo, na bexiga e no cérebro. Embora a carcinogenicidade desses compostos tenha sido evidenciada em experimentos com animais, estabelecer a sua relação causal com o câncer em humanos não é tão simples, porque em estudos observacionais as exposições são altamente complexas, havendo a ocorrência simultânea de diversos fatores que podem promover ou inibir a sua formação (Howe et al., 1986; Preston-Martin & Correa, 1989; Mirvish, 1995; Eichholzer & Gutzwiller, 1998).

O efeito adverso das nitrosaminas e nitritos tem sido demonstrado em investigações abordando o risco de câncer em crianças – inclusive o câncer de cérebro. Esse efeito foi particularmente importante quando foram observados consumos elevados de carnes em conserva – como presunto, toucinho defumado e salsichas – concomitantemente à baixa ingestão de vitaminas (Bunin et al., 1994; Sarasua & Savitz, 1994; Preston-Martin et al., 1996).

Além de nitratos os vegetais contêm, também, as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (alfa-tocoferol), que têm a propriedade de bloquear a reação de nitrosação. A ingestão de frutas, vegetais frescos e de cereais integrais tem papel fundamental na inibição da formação de compostos N-nitroso, uma vez que estes fornecem, ainda, outras substâncias protetoras. Outros inibidores da nitrosação reconhecidos incluem uma variedade de compostos polifenólicos, amino-ácidos, selênio, sulfito e uréia, enquanto que os tiocianatos, formaldeídos e haletos podem catalisar a reação. A proteção contra diferentes neoplasias conferida pelo consumo de vegetais, frutas e cereais integrais - particularmente, câncer de estômago, da cavidade oral, esôfago, pulmão, cólon e os tumores de cérebro na infância - tem sido referida por diversos autores (Preussman, 1984; Miller & Miller, 1986; Mirvish, 1986; Mirvish, 1994; Inskip et al., 1995; Jacobs et al., 1995; Kohlmeier et al., 1995; Duarte & Mídio, 1996; Preston-Martin et al., 1996; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997).

Neste trabalho desenvolve-se uma revisão dos estudos epidemiológicos que analisaram a associação entre fatores da dieta e os tumores de cérebro

em adultos com o objetivo de descrever as associações observadas, e, também, discutir os aspectos metodológicos que possam ter influência sobre os resultados obtidos.

Seleção dos artigos

Os artigos revistos foram localizados por meio de uma pesquisa na base de dados MEDLINE considerando o período 1980-1999, embora o primeiro artigo indexado publicado sobre o assunto seja de 1986 (Ahlbom et al., 1986). Para a seleção, buscou-se a combinação dos termos: *brain cancer, brain neoplasm, brain tumor, diet, nutrition, food, epidemiology, adult* no título, nas palavras-chaves ou no resumo dos trabalhos indexados.

Para cada um dos artigos foi completado um roteiro desenvolvido para descrever e analisar os aspectos metodológicos e os resultados dos estudos selecionados. Este roteiro incluía: (a) informações sobre o delineamento do estudo - local e período do estudo, base do estudo empregada (populacional ou hospitalar), métodos empregados na seleção dos casos e controles, variáveis utilizadas no pareamento de casos e controles e outros dados relativos aos procedimentos utilizados na pesquisa; (b) questões referentes à análise dos métodos empregados na avaliação do consumo de alimentos – processo de coleta de dados, período de referência para a análise do consumo de alimentos; análise dos dados de consumo de alimentos; (c) meios utilizados para a análise dos dados – se são explicitados a significância estatística dos resultados obtidos (valor de p), o intervalo de confiança, o nível de confiabilidade e o poder do estudo, testes estatísticos empregados e as variáveis de confusão utilizadas no ajustamento das associações testadas.

Características metodológicas dos estudos avaliados

Foram identificados 15 artigos que analisaram o risco de tumor de cérebro considerando os fatores da dieta (Hu et al., 1999; Schwartzbaum et al., 1999; Hu et al., 1998; Blowers et al., 1997; Kaplan et al., 1997; Lee et al., 1997; Giles et al., 1994; Boeing et al., 1993; Preston-Martin & Mack, 1991; Hochberg et al., 1990; Preston-Martin et al., 1989; Mills et al., 1989; Burch et al., 1987; Ahlbom et al., 1986); outros 2 que avaliaram o risco de tumor de cérebro

considerando, especificamente, o consumo de álcool (Hurley et al., 1996; Ryan et al., 1992); em 3 das publicações o enfoque era a associação destas neoplasias com substâncias encontradas na água potável para consumo (Cantor et al., 1999; Barrett et al., 1998; Steindorf et al., 1994); finalmente, Guo et al., (1994) examinaram a associação entre dieta, biomarcadores séricos e as taxas de mortalidade por tumores primários de cérebro.

Além destes, foi identificado um trabalho no qual os autores associam o incremento das taxas de tumores de cérebro com o uso do adoçante artificial aspartame (Olney et al., 1996) e também mencionadas 2 cartas relativas a este artigo (Flamm, 1997; Koestner, 1997).

Houve investigações que deram origem a duas publicações, como nos artigos de Hurley et al. (1996) e Giles et al. (1994); Steindorf et al. (1994) e Boeing et al. (1993); Preston-Martin e Mack (1991) e Preston-Martin et al. (1989).

Algumas das investigações descritas fizeram parte dos 10 estudos caso-controle desenvolvidos em colaboração com o *Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans* (SEARCH)⁴, programa da *International Agency for Research on Cancer* (IARC)⁵ (Hurley et al., 1996; Giles et al., 1994; Boeing et al., 1993; Steindorf et al., 1994; Ryan et al., 1992).

As características metodológicas dos estudos analisados estão descritas nas Tabelas 3.1 e 3.2. Dos estudos analisados, 10 eram caso-controle de base populacional (Cantor et al., 1999; Blowers et al., 1997; Lee et al., 1997; Hurley et al., 1996; Giles et al., 1994; Steindorf et al., 1994; Boeing et al., 1993; Ryan et al., 1992; Preston-Martin & Mack, 1991; Preston-Martin et al., 1989), outros 7, eram caso-controle de base hospitalar (Hu et al., 1999; Schwartzbaum et al., 1999; Hu et al., 1998; Kaplan et al., 1997; Hochberg et al., 1990; Burch et al., 1987; Ahlbom et al., 1986), um era estudo de coorte prospectivo (Mills et al., 1989) e dois, estudos ecológicos.(Barrett et al., 1997; Guo et al., 1994).

O período dos estudos variou entre 1973 (taxas de mortalidade, Guo et al., 1994) e 1996 (casos incidentes de gliomas, Schwartzbaum et al., 1999). Todos as investigações analisaram casos primários incidentes de tumor de

⁴ SEARCH – Programa de Vigilância dos Aspectos Ambientais Relacionados com o Câncer em Humanos
⁵ IARC – Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (instituição vinculada à Organização Mundial da Saúde)

cérebro, exceto Burch et al. (1987) que incluíram na casuística indivíduos diagnosticados entre 1977 e 1981, embora o período de levantamento de dados tenha sido entre 1979 e 1982.

Hochberg et al. (1990) investigaram casos de tumor de cérebro com idades entre 15 e 81 anos, sendo estas as idades mais jovens e as mais avançadas de todas as séries analisadas; na maioria dos estudos a idade dos casos investigados variou, em geral, de cerca de 20 a aproximadamente 75 anos (Tabela 3.2).

A escolha dos controles nos estudos de base populacional foi realizada com a utilização de método aleatório de seleção através do número de telefone (Lee et al., 1997); com o uso de listas de registros de licenças para condução de veículos, de usuários de sistema de atenção à saúde (Cantor et al., 1999), registro eleitoral (Hurley et al., 1996; Giles et al., 1994; Ryan et al., 1992), registro residencial (Steindorf et al., 1994; Boeing et al., 1993) e vizinhos (Blowers et al., 1997; Preston-Martin & Mack, 1991; Preston-Martin et al., 1989).

Nos estudos de base hospitalar, a seleção dos controles utilizou pacientes internados nos mesmos hospitais em que os casos foram identificados nas clínicas de Cirurgia Geral, Urologia, Ortopedia, Neurocirurgia e outras não especificadas. Dois dos estudos utilizaram como controles amigos dos casos (Kaplan et al., 1997; Hochberg et al., 1990) (Tabela 3.1).

O número de controles por caso variou entre 1 (Preston-Martin & Mack, 1991; Preston-Martin et al., 1989, Burch et al., 1987) e 6,5 (Cantor et al., 1999). Kaplan et al. (1997) e Ahlbom et al. (1986) utilizaram controles clínicos e controles populacionais, variando o número total de casos analisados entre 31 (Mills et al., 1989) e 434 (Lee et al., 1997).

Quanto ao tipo de pareamento, 5 estudos empregaram o pareamento por frequência (Cantor et al. 1999; Lee et al., 1997; Steindorf et al., 1994; Boeing et al., 1993; Ryan et al., 1992), tendo os demais estudos utilizado o pareamento individual (Tabela 3.1).

Hu et al. (1999) não relataram recusas entre os casos e controles selecionados; Blowers et al. (1997) mostraram as menores taxas de resposta entre os casos (26,0%) e Burch et al. (1987) as menores taxas de resposta entre controles (52,4%). Nos estudos restantes estas taxas oscilaram entre

63,0% (controles em Ryan et al., 1992) e 98,0% (casos em Steindorf et al., 1994; Boeing et al., 1993) (Tabela 3.2).

Respondentes substitutos foram entrevistados em 8 das pesquisas incluídas nesta análise; a proporção de respondentes substitutos para os casos oscilou entre 12,0% (Steindorf et al., 1996; Giles et al., 1994) e 74,4% (Cantor et al., 1999). Para os controles foram utilizados substitutos nas entrevistas em proporções que variaram entre 0,03% (Steindorf et al., 1994; Giles et al., 1994) e 21,6% (Kaplan et al., 1997) (Tabela 3.2).

Para o levantamento de dados sobre o consumo alimentar, 7 estudos aplicaram questionários de frequência do consumo de alimentos (Hu et al., 1999; Schwartzbaum et al., 1999; Kaplan et al., 1997; Lee et al., 1997; Hurley et al., 1996; Giles et al., 1994; Boeing et al., 1993). Os demais trabalhos relatam a utilização de questionário estruturado para a obtenção de dados sobre dieta.

Hu et al. (1999), Schwartzbaum et al. (1999) e Kaplan et al. (1997) obtiveram informações sobre a ingestão de alimentos de consumo geral da população, mas a maioria dos artigos revisados privilegiou a investigação do consumo de alimentos associados aos compostos N-nitroso e às vitaminas antioxidantes, além das bebidas alcoólicas. As informações sobre o consumo de alimentos eram relativas a períodos anteriores ao diagnóstico tendo em vista a redução de tendenciosidades geradas pela alteração dos hábitos alimentares devido aos sintomas da doença. Este período variou entre o ano anterior à cirurgia (Hu et al., 1999; Schwartzbaum et al., 1999; Hu et al., 1998) até 10 anos anteriores ao diagnóstico (Kaplan et al., 1997). Constituem exceção os dados analisados por Guo et al. (1994), no qual as informações referentes ao consumo de vegetais e bebida alcoólica foram obtidas em 1983, enquanto que as taxas de mortalidade por tumor primário de cérebro, consideradas como variável dependente, no estudo são do período 1973-75.

A coleta de dados foi feita através de entrevistas pessoais (Hu et al., 1999; Schwartzbaum et al., 1999; Hu et al., 1998; Blowers et al., 1997; Kaplan et al., 1997; Lee et al., 1997; Boeing et al., 1993; Preston-Martin & Mack, 1991; Preston-Martin et al., 1989) ou questionários enviados pelo correio (Hurley et al., 1996; Giles et al., 1994; Ryan et al., 1992; Hochberg et al., 1990; Mills et al., 1989; Ahlbom et al., 1986) e complementados por informações obtidas por

telefone (Preston-Martin & Mack, 1991; Preston-Martin et al., 1989; Hochberg et al., 1990; Ahlbom et al., 1986).

Associação entre dieta e câncer

Fatores da dieta e aumento do risco para tumor de cérebro:

Na Tabela 3.3 são apresentadas as associações positivas observadas entre fatores da dieta e tumores de cérebro. Os alimentos que apresentaram aumento do risco para tumores de cérebro foram o toucinho defumado (*bacon*) e outras conservas de carne, por exemplo: peixe salgado, carne enlatada e presunto (Ahlbom et al., 1986; Blowers et al., 1997; Boeing et al., 1993; Giles et al., 1994; Hu et al., 1999), óleos (Giles et al., 1994), batata frita, ovos (Blowers et al., 1997), vegetais salgados (Hu et al., 1999), cerveja, vinho e bebidas alcoólicas (Burch et al., 1987; Hu et al., 1999). Outros fatores da dieta como a energia total (Schwartzbaum et al., 1999), consumo de proteínas (Kaplan et al., 1997), de retinol (Giles et al., 1994) e de compostos N-nitroso e seus precursores (Blowers et al., 1997; Boeing et al., 1993; Giles et al., 1994) também apresentaram risco de favorecer o aparecimento de tumores cerebrais. Schwartzbaum et al. (1999) observaram aumento do risco desses tumores na presença de interação entre nitritos e o α -tocoferol.

Fatores da dieta e efeito protetor para tumores de cérebro:

A Tabela 3.4 apresenta as associações inversas obtidas entre fatores da dieta e tumores de cérebro. Um efeito protetor para tumores de cérebro foi observado com o consumo de frutas (Burch et al., 1987; Giles et al., 1994; Hu et al., 1999), vegetais (Blowers et al., 1997; Boeing et al., 1993; Giles et al., 1994; Hu et al., 1999), pão integral (Boeing et al., 1993), peixe fresco, frango (Hu et al., 1999), ovos (Kaplan et al., 1997), cerveja (Preston-Martin et al., 1989), vinho (Ryan et al., 1992). Dentre os componentes dos alimentos com possível papel protetor foram evidenciados o cálcio, a vitamina E (Hu et al., 1999), o colesterol, a gordura total, o sódio e a interação entre compostos N-nitroso e colesterol (Kaplan et al., 1997). Preston-Martin e Mack (1989) e

Blowers et al. (1997) indicaram que o uso de suplementos vitamínicos também pode ter papel na proteção para tumores de cérebro.

Guo et al. (1994) utilizaram o coeficiente de regressão para estimar a associação entre fatores da dieta com as taxas de mortalidade de tumor de cérebro. Nas análises dos indivíduos do sexo masculino, obtiveram coeficientes estatisticamente significativos para o consumo de vegetais em conserva ($r=0,31$; $p=0,04$ – coeficiente ajustado), ovos ($r=0,28$; $p=0,05$), cerveja ($r=0,31$; $p<0,05$) e vegetais verdes ($r=-0,29$; $p=0,05$ – coeficiente ajustado).

Blowers et al. (1997) analisaram o risco de tumor de cérebro considerando o consumo combinado de alimentos que contêm precursores de compostos N-nitroso e inibidores da nitrosação. A hipótese subjacente é que o consumo de toucinho defumado, por exemplo, incrementaria o risco de tumor de cérebro, mas este incremento seria reduzido se o toucinho defumado fosse consumido usualmente com suco de laranja, por exemplo, cujo conteúdo de vitamina C inibe a formação endógena de compostos N-nitroso. Estes autores observaram que entre as mulheres que ingeriam suco de laranja em pelo menos 50% das ocasiões em que consumiam toucinho defumado, a estimativa do risco de desenvolver de tumor de cérebro não foi significativa (OR=1,5; IC=0,7-3,2), enquanto que as que consumiam essa combinação mais raramente apresentaram um excesso no risco de desenvolver essa neoplasia (OR=2,5; IC=1,1-5,5; teste de tendência $p = 0.01$). Resultados semelhantes foram observados para o consumo de cerveja acompanhando refeições.

Lee et al. (1997) também estimaram o risco de tumor de cérebro considerando o consumo combinado de alimentos conservados e de vegetais e frutas ricas em vitamina C. Comparando o grupo de homens com alto consumo de conservas e baixo consumo de vegetais e frutas (grupo de maior risco) e aqueles com baixo consumo de conservas e alto consumo de frutas e vegetais (considerado grupo de referência) obtiveram uma OR=2,0 (IC=1,2-3,5). Entre as mulheres esta associação não se mostrou significativa (OR=1,5; IC=0,8-2,7). Estes autores encontraram a mesma relação quando consideraram o consumo de nitritos e vitamina C. No sexo masculino, a OR associada ao consumo aumentado de nitritos combinado com o consumo reduzido de vitamina C foi de 2,1 (IC=1,1-3,8), igualmente não sendo observadas associações significativas no sexo feminino.

Evidências contraditórias da associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro:

Alguns dos resultados obtidos são incoerentes com a literatura científica sobre o papel de itens específicos do consumo alimentar no desenvolvimento do câncer, foi o caso da salsicha (Burch et al., 1987), do conteúdo de nitratos da dieta (Giles et al., 1994), da cerveja (Preston-Martin et al., 1989), do vinho (Ryan et al., 1992) e do conteúdo total de colesterol e gordura da dieta (Kaplan et al., 1997), para os quais foi observado o efeito protetor para tumores de cérebro (Tabela 3.4). Por outro lado, foram estimadas *OR* elevadas, significando o aumento do risco de aparecimento de tumores de cérebro, para o consumo de maçã, melões, retinol, vitamina E (Giles et al., 1994), frutas em geral e frutas ricas em vitamina C (Kaplan et al., 1997) (Tabela 3.3).

Para alguns alimentos, a estimativa do risco associado aos tumores de cérebro forneceu resultados contraditórios, ou seja, em estudos diferentes, tanto foi observado o efeito protetor como o aumento do risco; neste grupo incluem-se: ovos (Blowers et al., 1997; Kaplan et al., 1997), cerveja (Preston-Martin et al., 1989; Hu et al., 1999), vinho (Burch et al., 1987; Ryan et al., 1992), maçã (Giles et al., 1994; Burch et al., et al., 1987), frutas em geral (Kaplan et al., 1997; Hu et al., 1998; Hu et al., 1999) e vitamina E (Giles et al., 1994; Hu et al., 1999) (Tabelas 3.3 e 3.4).

Além desses, são listados na Quadro 3.1 os produtos alimentares e os demais fatores da dieta que não apresentaram associação significativa quando testados para o risco de tumores de cérebro. Nessa lista incluem-se diversos produtos que se mostraram estatisticamente associados aos tumores cerebrais em outros estudos, e até num mesmo estudo quando observados em estratos diferentes. Este foi o caso de itens como álcool (Hurley et al., 1996; Kaplan et al., 1997), bebidas alcoólicas (Burch et al., 1987), toucinho defumado (Burch et al., 1987; Preston-Martin & Mack, 1991; Boeing et al., 1993; Giles et al., 1994; Schwartzbaum et al., 1999), carne enlatada (Burch et al., 1987; Boeing et al., 1993; Hu et al., 1999), conservas de carne em geral (Giles et al., 1994; Kaplan et al., 1997), para os quais foram observadas associações positivas significativas (ver Tabela 3.3). Para produtos como batatas (Giles et al., 1994; Hu et al., 1999), cenouras (Giles et al., 1994; Kaplan et al., 1997), couve-flor

(Giles et al., 1994), peixe fresco (Boeing et al., 1993; Giles et al., 1994; Kaplan et al., 1997) e suplementos vitamínicos (Mills et al., 1989; Preston-Martin & Mack, 1991; Boeing et al., 1993), observaram-se associações inversas significativas com os tumores de cérebro (ver Tabela 3.4).

Associações não estatisticamente significativas entre fatores da dieta e tumores de cérebro:

Para alguns dos itens relacionados não se observou associação com os tumores de cérebro em adultos, por exemplo: doces, folhas verdes, vegetais do gênero *brassica* (por exemplo: repolho, couve-flor, brócolis), queijo, refrigerantes e beta-caroteno. Foram observadas associações positivas, porém sem significância estatística no caso de produtos tais como: alho, bananas, bebidas com cafeína, chá, óleos em geral, peixe processado e sacarina. Mills et al. (1989) sugeriram que a adoção de dieta vegetariana antes dos 15 anos de idade associou-se ao aumento do risco de meningioma (RR = 4,19; IC = 0,98-17,90) mas não alterou o risco de glioma (RR = 0,65; IC = 0,18-2,38; p=0,75).

Para um outro grupo de fatores dietéticos estimou-se uma associação inversa com os tumores de cérebro em adultos, porém sem que fosse alcançada a significância estatística, como exemplo: açúcar, derivados da soja, pimentão e repolho (Quadro 3.1)

Outras evidências - consumo de bebidas alcoólicas, água potável e aspartame:

A relação entre o uso de álcool e o risco de tumor de cérebro não foi observada por Mills et al. (1989) (OR=0,85; IC=0,20-3,59; p=0,99). O consumo de cerveja também não apresentou associação estatística significativa (RR=0,7; IC=0,4-1,1) com o risco de glioblastoma na investigação de Hochberg et al. (1990). Hurley et al. (1996), igualmente, não encontraram evidências de associação entre o consumo de bebida alcoólica e glioma em análises que consideraram a quantidade e os tipos particulares de bebida alcoólica consumida (OR=0,79 (0,52-1,23) para consumo de menos de 10,7 g de álcool por dia).

Ryan et al. (1992) observaram redução do risco de glioma e meningioma mediante o consumo de vinho, particularmente o vinho branco (Tabela 3.4). Para glioma não foi evidenciada a presença de relação dose-resposta, mas para meningioma, observaram tendência de redução da *odds ratio* (OR) de acordo com o aumento do consumo médio diário de vinho branco (OR= 0,67; 0,40 e 0,21 para o 1º, 2º e 3º tercís, respectivamente).

Entretanto, Hu et al. (1998) observaram que o risco de tumor de cérebro apresentou-se significativamente mais elevado para aqueles que tomavam bebidas alcoólicas por período igual ou maior que 21 anos (OR=2,96; IC=1,24-7,06; valor de $p=0,01$), ou que consumiram mais de 1 litro de bebidas alcoólicas durante toda a vida (OR=2,73; IC=1,06-7,08; valor de $p=0,02$).

A associação entre os níveis de nitrato na água potável e o risco de tumor de cérebro não foi observada por Steindorf et al. (1994): a média da concentração de nitrato na água de beber entre os casos era de 15,98 mg/l e entre os controles de 16,60 mg/l. Mas Barrett et al. (1998) observaram discreta elevação do risco para tumor de cérebro (RR=1,18; IC=1,08-1,30) nos grupos expostos aos mais altos níveis de nitratos provenientes da água de beber (média populacional de 29,8 ml/litro). De outro lado, Cantor et al. (1999) observaram uma relação dose-resposta para o risco de tumor de cérebro em homens devido à duração do consumo de água clorada (OR = 1,3; 1,7 e 2,5 para exposição por menos de 20 anos, entre 20-39 anos e 40 ou mais anos, respectivamente; $p = 0,04$).

Olney et al. (1996) analisaram que o incremento nas taxas de incidência dos tumores de cérebro observado nos registros de câncer norte-americanos durante as últimas décadas poderia ser explicado, inicialmente (entre 1975 e 1984), pelas facilidades introduzidas nos métodos de diagnóstico e, posteriormente (a partir de 1985) por algum outro fator ambiental amplamente disseminado na população. Estes autores sugerem que seja melhor investigado o potencial carcinogênico do adoçante artificial *aspartame*, o qual, segundo os autores, tem grandes possibilidades de ser responsabilizado pelas taxas ascendentes de neoplasias cerebrais. Entretanto, as suposições desses autores foram veementemente contestadas por Flamm (1997) e por Koestner (1997).

Discussão

A etiologia dos tumores de cérebro em adultos tem sido tratada na literatura científica com freqüência, especialmente a partir da década de 80 quando se constatou a elevação das suas taxas de incidência e de mortalidade, particularmente, nos países industrializados. Apesar desse incremento ser creditado parcialmente à modificação dos recursos diagnósticos, a suposição de que um fator ambiental amplamente disseminado poderia ter papel no desenvolvimento dos tumores cerebrais tem estimulado a investigação do efeito dos fatores da dieta sobre essas neoplasias.

Possivelmente, o fato de ser doença rara tenha imprimido um caráter secundário aos tumores de cérebro quando é necessário justificar a realização de investigações sobre a sua etiologia. Por outro lado, os fatores ambientais relacionados com o surgimento destes tumores são extensamente distribuídos na população em geral, resultando num possível efeito de subestimação dos riscos, o que explica, pelo menos em parte, a inconsistência observada nos estudos. Mas significa, também, a ampliação da população sob risco. Os aspectos metodológicos das pesquisas sobre tumores de cérebro e dieta devem ser explorados pois auxiliam a compreensão dos resultados obtidos.

Limitações metodológicas dos estudos epidemiológicos sobre tumor de cérebro:

Dentre os estudos investigados as limitações mais evidentes para a obtenção de resultados conclusivos foram: (a) tamanho da amostra reduzido (Hu et al., 1999; Schwartzbaum et al., 1999; Ryan et al., 1992; Mills et al., 1989; Ahlbom et al., 1986); (b) altas taxas de não-resposta (Blowers et al., 1997; Kaplan et al., 1997; Hurley et al., 1996; Hochberg et al., 1990) e (c) utilização de respondentes substitutos (Lee et al., 1997; Cantor et al., 1999; Hurley et al., 1996; Giles et al., 1994; Boeing et al., 1993; Ryan et al. (1992); Hochberg et al., 1990) (Tabela 3.1).

Como se trata de uma doença relativamente pouco incidente frente às demais localizações tumorais, o desenho de escolha para a análise dos tumores de cérebro tem sido o estudo de caso-controle. Nesses estudos, a estimativa das exposições passadas freqüentemente é alvo de críticas pois

está sujeita a imprecisões e a tendenciosidades advindas das limitações na capacidade de recordação dos indivíduos entrevistados, particularmente porque a doença em questão pode provocar danos às habilidades mentais onde, em muitas situações, é necessário contar com as informações prestadas por respondentes substitutos.

Qualquer estudo que tente obter informações sobre eventos que ocorreram no passado está sujeito às limitações da memória dos indivíduos investigados. Esta fragilidade pode ser afetada pelo intervalo de tempo desde a exposição, pelo grau de detalhe que está sendo requerido sobre o aspecto em questão, pelas características pessoais dos respondentes, pelo simbolismo e significado emocional que envolvem os eventos em estudo e se o assunto em pauta está sujeito a padrões socialmente desejáveis de resposta. Sem dúvida, estes tópicos são relevantes quando se analisa o consumo alimentar.

O viés de memória pode ocorrer de forma diferencial entre casos e controles e vários fatores podem contribuir para isto. Os casos podem estar mais motivados a relatar possíveis exposições pregressas que os controles sadios, uma vez que a tendência do doente é, geralmente, procurar causas ou explicações para a sua condição. Os casos podem já ter tido a oportunidade de refletir sobre as exposições passadas, por exemplo, nas consultas médicas. Os hábitos alimentares freqüentemente são divulgados na mídia como relacionados com o risco de câncer, levando os doentes com tumores a fazerem uma apreciação de seu histórico alimentar (Coggon, 1991; Margetts, 1991).

Alguns estudos investigaram as diferenças entre casos e controles na capacidade de recordar o consumo de alimentos pregresso. Lindsted e Kuzma (1989) concluíram que não havia diferenças significativas no relato de casos incidentes de câncer e controles, após o ajuste das estimativas por fatores relacionados com a memória (por exemplo: idade, sexo e escolaridade). Wilkens et al. (1992) não observaram diferenças marcantes na capacidade de relatar a dieta do passado de casos de câncer e controles populacionais. Entretanto, estes autores sugeriram que erros de classificação diferenciais podem ocorrer, pois consideraram que o diagnóstico de câncer afeta a capacidade de recordação da dieta do passado distante.

As mudanças comportamentais devido ao diagnóstico e tratamento influenciam, também, a acurácia da lembrança dos casos. As alterações no consumo de alimentos decorrentes da doença, provocando, geralmente, a redução do consumo, podem levar ao relato subestimado da ingestão pregressa de alimentos. Este fenômeno poderia redundar na subestimação das verdadeiras associações positivas entre dieta e câncer e, também, indicar erroneamente o papel protetor de alguns nutrientes. Em alguns casos é útil perguntar aos indivíduos incluídos no estudo se eles reconhecem alterações na sua dieta após o diagnóstico, embora este tipo de informação seja subjetiva e não possa ser quantificada (Austin et al., 1994; Coggon, 1991; Holmberg et al., 1996; Margetts, 1991).

De acordo com Samet (1990), os relatos de exposições alimentares pregressas por parte de respondentes substitutos podem, eventualmente, estar menos sujeitos a tendenciosidades do que os fornecidos pelos entrevistados-índices; por exemplo, no contexto de um estudo caso-controle sobre uma doença que leve à alteração da dieta, os substitutos poderiam informar melhor sobre a dieta pregressa do que os próprios casos, cujo relato seria influenciado pela dieta praticada após o aparecimento dos sintomas.

Embora a magnitude e a direcionalidade dos erros derivados das respostas fornecidas por respondentes substitutos não estejam muito esclarecidos, a possibilidade de sua ocorrência deve ser considerada. A participação dos respondentes substitutos pode ter introduzido importante viés nas informações levantadas e contribuído para a inconsistência dos achados. Somente Kaplan et al. (1997) e Burch et al. (1987) referiram o uso de informantes substitutos dos controles quando eram entrevistados substitutos para os casos, procedimento recomendado com uma forma de diminuir as classificações incorretas diferenciais (Samet, 1990; Wacholder et al., 1992). Contudo, Lee et al. (1997) observaram que a informação fornecida por um respondente substituto de um controle poderia não ser comparável àquela que é dada por um informante substituto de um caso, pois uma doença com o impacto de um tumor cerebral poderia afetar também as pessoas próximas ao caso, modificando, também, as informações que elas podem dar sobre ele e gerando, igualmente, tendenciosidades.

Giles et al. (1994) observaram discrepâncias em seus dados quando analisaram os riscos de tumor de cérebro relacionados ao consumo de alimentos estratificados para homens e mulheres. Os autores assinalaram que estas discrepâncias poderiam ser creditadas às diferenças nos relatos dos informantes substitutos. Estes autores observaram que quando os respondentes substitutos eram as esposas, as informações sobre dieta apresentaram melhor qualidade do que quando ocorria o inverso, ou seja, nas ocasiões em que o informante substituto eram os maridos, concluindo que, provavelmente, por esse motivo as estimativas dos riscos segundo o sexo foram diferenciadas.

Hurley et al. (1996) relataram que o uso de substitutos provavelmente não proporcionou tendenciosidades importantes nas informações obtidas, tendo em vista a realização de análises em separado para os dois grupos (entrevistas com o entrevistado-índice e entrevistas com o respondente substituto). Boeing et al. (1993) também referem que a exclusão das entrevistas realizadas com substitutos na análise, não forneceu resultados substancialmente distintos das observações com base em análises que incluíram as entrevistas com respondentes substitutos. Ryan et al. (1992) e Lee et al. (1997) também não observaram diferenças importantes quando foram desenvolvidas análises para entrevistas com casos-índices e com substitutos, separadamente.

As baixas taxas de participação dos casos e dos controles em alguns dos estudos (Tabela 3.2) podem ter originado tendenciosidades devidas à seleção dos indivíduos investigados, como por exemplo, a investigação de Lee et al. (1997), onde os autores descreveram a ocorrência de diferenças importantes entre os controles participantes e os que se recusaram a participar da pesquisa no que diz respeito à utilização de suplementos vitamínicos.

Problemas com a metodologia de avaliação do consumo de alimentos:

Além de estar submetida ao viés de memória, a dieta constitui um conjunto complexo de exposições fortemente interrelacionadas, cuja estimativa acurada é bastante difícil de ser alcançada. Na verdade não existe uma metodologia prática e precisa para medir o consumo de alimentos, tarefa esta que envolve sempre instrumentos sujeitos a diferentes fontes de erro, por

exemplo, devido à memória, ao período de referência, ou por utilizar uma lista limitada de produtos.

Quando se trata de dieta, as exposições não podem ser caracterizadas como ausentes ou presentes e a sua classificação é realizada segundo níveis de exposição, uma vez que todos os indivíduos são, teoricamente, expostos aos mesmos hipotéticos fatores causais pois todos comem gorduras, fibras, vitaminas etc., sendo a frequência da ingestão a variação mais importante. As alterações no padrão de alimentação nem sempre são claramente identificáveis e envolvem longos períodos. Por outro lado, a estimativa do consumo de nutrientes, por exemplo, é usualmente determinada de forma indireta, baseando-se no relato do consumo de alimentos e na sua composição bioquímica (Willett, 1998).

Para explicar a ausência de associação entre dieta e câncer, uma questão essencial é a adequada seleção dos controles. A escolha de indivíduos cujas dietas sejam muito semelhantes, a variabilidade inter-individual torna-se insuficiente para apreender os riscos associados. Outra explicação possível relaciona-se com o método de avaliação da dieta que, não sendo suficientemente preciso, não permite detectar diferenças entre os indivíduos investigados. O número insuficiente de indivíduos observados nos estratos de casos e controles pode contribuir para que não se obtenha resultados que demonstrem associação entre fatores da dieta e câncer. Há, ainda, a possibilidade de que a relação temporal entre a exposição mensurada (dieta) e a doença em estudo não esteja incluindo o período de latência. A existência de fatores de confusão negativos não abordados no estudo, ou seja, co-variáveis não avaliadas relacionadas com a exposição e a doença na direção oposta, deve ser considerada (Willett, 1998).

Willett (1998) assinala que em estudos de epidemiologia nutricional é comum a observação de exceções aos critérios para a consideração de relações causais entre exposição e efeito, que incluem: a força da associação, a consistência dos achados em diferentes estudos e populações, a presença de relação dose-resposta, a relação temporal apropriada, a plausibilidade biológica e a coerência com o conhecimento existente. A falta de aderência a estes critérios ocorre principalmente porque: (a) neste campo de estudo, associações verdadeiras não são, provavelmente, fortes, e riscos relativos de

0,7 ou 1,5 são potencialmente importantes porque as exposições dietéticas são muito comuns; (b) as características das populações estudadas e os diferentes desenhos de investigação podem explicar a inconsistência entre os estudos; (c) é provável que a relação dose-resposta não seja linear e, dependendo dos níveis observados ou dos valores empregados na estratificação, não se observe associação; (d) como a fisiopatologia do câncer ainda não foi suficientemente desvendada, o fato de não se conhecer completamente os processos biológicos que determinam o papel da dieta na causação do câncer, não significa a ausência de relação de causalidade envolvendo os fatores da dieta e o câncer.

Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos

A maioria dos estudos epidemiológicos abordando dieta e sua associação com tumores de cérebro apresentam baixo poder estatístico e estimativas pouco precisas da ingestão de alimentos, o que leva, freqüentemente a achados inconsistentes. A interpretação das associações nulas ou não estatisticamente significativas entre fatores da dieta e câncer deve ser alvo de considerações, particularmente no que diz respeito às características e às limitações das investigações que lhes deram origem.

Uma fonte que gera inconsistência nos resultados nestes estudos é inerente à complexidade biológica das interações entre os diferentes componentes dos alimentos (nutrientes e não-nutrientes). A conjugação desta complexidade biológica com as dificuldades metodológicas pode resultar numa literatura de difícil interpretação, sendo uma das possíveis explicações para alguns dos resultados contraditórios obtidos. Provavelmente, fatores de confusão não conhecidos e outros fatores da dieta não explorados podem ser responsáveis por algumas das associações contraditórias observadas, como por exemplo, o fato de que alguns estudos tenham atribuído às frutas o aumento no risco de tumores de cérebro (Tabela 3.3), bem como a associação de salsicha (Burch et al., 1987) e nitratos (Giles et al., 1994) com a proteção para este tipo de tumor (Tabela 3.4).

A inclusão dos nitratos (que são precursores secundários dos compostos N-nitroso) entre as substâncias que conferem proteção contra o risco de desenvolver tumor de cérebro (Tabela 3.4) pode ter relação com o fato de que

as maiores fontes de nitratos sejam os vegetais (Preussman, 1984; Duarte & Mídio, 1996). Porém, estes são também ricos em substâncias inibidoras da nitroação (por exemplo, a vitamina C). Para Blowers et al. (1997), a concentração de nitritos provenientes da redução dos nitratos parece ser menor do que aquela fornecida pelas carnes em conserva. O alto conteúdo de nitratos na dieta pode indicar uma alimentação rica em vegetais, portanto, com as possíveis propriedades de inibição dos tumores de cérebro que têm sido associadas ao consumo de vegetais e frutas.

Preston-Martin e Lijinsky (1994) salientam que a relação mais importante observada em um estudo caso-controle de base populacional foi a tendência de aumento do risco de tumores de cérebro em crianças associado com o consumo de nitritos provenientes de carnes em conserva, e não com o conteúdo total de nitritos da dieta. Para esses autores, a explicação para este fenômeno reside no fato de que a dieta inclui nitritos originados pela redução dos nitratos na saliva, cuja maior fonte são os vegetais. Essa parcela de nitritos apresenta-se mais diluída do que a que provém dos pequenos pedaços de carnes em conserva que permanecem no estômago por algumas horas após a ingestão e, que propicia, portanto, altas taxas de formação de compostos N-nitroso.

Por outro lado, acreditamos que o efeito protetor associado ao consumo de salsichas pode também estar refletindo outras características dos hábitos alimentares não investigados, como por exemplo, o fato de que esses produtos são consumidos, usualmente, acompanhados de vegetais ou sucos.

Giles et al. (1994) comentaram que a associação observada entre tumores de cérebro e consumo de melão poderia estar relacionada com o alto conteúdo de citrulina nestas frutas, uma substância do grupo uréia que ocorre naturalmente e que também é precursora dos compostos N-nitroso, embora de baixo potencial carcinogénico (Shephard et al., 1987). Adicionalmente pode-se sugerir que as associações observadas com melões e maçãs (Tabela 3.3) podem ser resultado de fatores de confusão não investigados, como por exemplo, se estes itens são consumidos acompanhando refeições com alto conteúdo de carnes em conserva.

Da mesma maneira podem ser vistas as associações positivas observadas para retinol e vitamina E (Tabela 3.3). O retinol está presente em

alimentos de origem animal e, portanto, pode ser relacionado aos compostos N-nitroso. A vitamina E está associada às gorduras vegetais, consideradas como risco para tumor de cérebro no estudo de Giles et al. (1994).

O risco de tumor de cérebro associado à ingestão de ovos e batata frita (Tabela 3.3) poderia estar refletindo um grau de colinearidade com o consumo de toucinho defumado, de óleos e de gorduras em geral, particularmente, quando submetidos a altas temperaturas. A observação de aumento do risco de tumor de cérebro mediante o consumo de óleos (Giles et al., 1994) pode ser um indicativo de que outros fatores da dieta, além dos compostos N-nitroso, interfeririam no desenvolvimento das neoplasias cerebrais, como, por exemplo, os produtos resultantes do aquecimento excessivo dos ácidos graxos, sugerido por Boeing et al. (1993).

Schwartzbaum et al. (1999) observaram incremento no risco de glioma devido à ingestão calórica elevada; os autores especulam sobre os mecanismos envolvidos nessa relação, sugerindo que, possivelmente, o efeito do alto consumo de energia está relacionado com o dano oxidativo às moléculas de DNA provocadas pelo necessário aumento do metabolismo. Os autores apontam que tendenciosidades de várias origens podem estar presentes: o pequeno número de casos não permitindo o ajuste das estimativas segundo as diferentes variáveis de confusão; a possibilidade de elevação do conteúdo energético da dieta dos pacientes com glioma devido ao próprio tumor; e a possível redução do consumo de calorias por parte do grupo controle.

O aumento do risco de tumores de cérebro devido ao maior consumo de proteínas (Tabela 3.3) observado por Kaplan et al. (1997) e também aquele vinculado com a interação entre o consumo de proteínas e de compostos N-nitroso (estatisticamente não significativa), provavelmente está relacionado com os produtos que são ricos em compostos N-nitroso e que, quase sempre, têm importante conteúdo protéico (carnes e pescados processados, por exemplo).

O achado mais surpreendente do estudo de Kaplan et al. (1997) foi a constatação da redução do risco de gliomas mediante o consumo de sódio, de colesterol e mediante à interação do colesterol com os compostos N-nitroso. Os autores consideraram que a associação inversa encontrada poderia estar

relacionada com a inibição da mutagenicidade dos compostos N-nitroso pelos ácidos graxos ou com seu efeito na estrutura e na função da barreira hematoencefálica, que também pode sofrer influência do colesterol. Estas observações sugerem que o alto consumo de colesterol poderia inibir o transporte de compostos N-nitroso através da barreira hematoencefálica. Para os autores, tais achados são compatíveis com a idéia de que a gordura age por meio de mecanismos específicos nos diferentes órgãos – favorecendo (como no caso das neoplasias de mama e de cólon) ou inibindo a carcinogênese.

O papel do álcool e das bebidas alcoólicas no aparecimento de tumores de cérebro é ainda questionável. Embora a cerveja seja rica em compostos N-nitroso, os resultados dos estudos revisados não permitem definir que as bebidas alcoólicas sejam fatores de risco para estas neoplasias.

Hu et al. (1998), que observaram aumento do risco de tumores de cérebro com a ingestão de álcool por pelo menos 21 anos ou em quantidades maiores que 1 litro durante toda a vida, assinalaram que o uso de controles hospitalares poderia ter introduzido alguma tendenciosidade nas associações observadas entre consumo de bebida alcoólica e glioma se as condições que levaram à internação desses controles propiciassem a redução do consumo de álcool. Mas estes autores sugerem que, possivelmente, os resultados observados não foram determinados pelos critérios de seleção dos controles, pois um outro estudo caso-controle enfocando o câncer de pulmão que usou os mesmos critérios para a escolha dos controles não revelou associação com o consumo de álcool.

No estudo ecológico realizado por Guo et al. (1994), além das limitações usualmente encontradas em estudos ecológicos – os dados analisados eram médias populacionais e não expressavam as exposições individuais – devem ser apontados alguns aspectos importantes, como a seqüência temporal utilizada, uma vez que os dados de mortalidade por tumor de cérebro referem-se aos anos de 1973-75 e os dados sobre consumo de alimentos foram coletados em 1983. Os autores assinalaram que, durante o período de estudo, observou-se uma relativa estabilidade nas condições de vida nas regiões rurais da China e consideraram improvável a ocorrência de mudanças substanciais nos hábitos alimentares, nos outros fatores de exposição estudados e nas taxas de mortalidade por tumor primário de cérebro.

Com relação aos estudos que avaliaram o risco de tumor de cérebro envolvendo o consumo de água e de substâncias químicas nela contidas, pode-se inferir que a investigação de fatores isolados não propiciou uma análise mais consistente, pois é de se supor que não exista apenas uma única explicação para o aparecimento destes tumores. Poder-se-ia, inclusive, levantar a hipótese de que outros fatores presentes na própria água, como por exemplo resíduos de defensivos agrícolas ou industriais, possam estar relacionados com os níveis de nitratos e assim, também, contribuir para o desenvolvimento das neoplasias de cérebro.

Outro aspecto a ser considerado refere-se à determinação do período etiologicamente relevante para o desenvolvimento do tumor, o qual deve levar em conta o período de latência, que no caso dos tumores de cérebro não é conhecido. Muitos autores avaliam o consumo recente partindo da premissa que este pode ser melhor recordado e pressupondo uma relativa estabilidade dos hábitos alimentares ao longo dos anos. Entretanto, é razoável supor que a dieta recente pode não representar o padrão alimentar praticado na época em que possivelmente teriam ocorrido as fases de iniciação ou de promoção do câncer, pois os padrões de alimentação sofrem variação ao longo dos anos. Estas considerações sobre o período de referência para a obtenção de dados sobre dieta, certamente influenciam os resultados das investigações sobre dieta e tumores de cérebro; podendo ser responsáveis, em parte, pela pouca consistência dos resultados obtidos.

As afirmações de Olney et al. (1996) quanto à capacidade mutagênica do adoçante artificial aspartame, na indução do desenvolvimento de tumores de cérebro têm sido contestadas por outros autores. Gurney et al. (1997) consideram que a ocorrência quase simultânea do aumento das taxas de incidência de tumores de cérebro nos Estados Unidos e a introdução do aspartame na indústria de alimentos é incoerente com o período de latência, usualmente longo, atribuído aos tumores sólidos. Estes autores sugerem que parece ser improvável que qualquer efeito carcinogênico do aspartame possa ser responsável pelas tendências observadas na incidência de tumores de cérebro.

Em resumo, a comparação dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão é dificultada pelas diferentes metodologias empregadas. Entre estas,

destacam-se: (a) as variações nos alimentos investigados em cada estudo; (b) as proporções de utilização de informantes substitutos e (c) as diferenças na seleção dos grupos de controles. Os estudos analisados não demonstraram a robustez esperada para que se estabelecesse a relação de causalidade entre dieta e tumores de cérebro em adultos. Também não evidenciaram, em sua maioria, uma relação dose-resposta clara e a repetibilidade das observações não foi demonstrada, dados os resultados contraditórios encontrados em alguns estudos. Contudo, os resultados desses estudos são dignos de consideração pois deve-se levar em conta que as exposições dietéticas são bastante disseminadas na população. De um modo geral, essas observações parecem apontar na direção de uma associação moderada entre os fatores da dieta e os tumores de cérebro, podendo-se levantar a hipótese de que determinados componentes da dieta atuem como co-carcinógenos no desenvolvimento das neoplasias cerebrais.

Há evidências de que o consumo de compostos N-nitroso possa favorecer o desenvolvimento desses tumores e de que o consumo de frutas e vegetais frescos provavelmente tenha papel na sua inibição. Apesar de todas as dificuldades assinaladas anteriormente, os estudos sugerem que os casos consomem mais alimentos em conserva (em geral, carnes e vegetais) e ingerem menores quantidades de frutas e vegetais frescos do que os controles. Estas associações são biologicamente plausíveis e consistentes com as observações experimentais e com outras investigações sobre câncer, em geral, e, particularmente, sobre tumores de cérebro em crianças (Choi, 1985; Shephard et al., 1987; Sarasua & Savitz, 1994; Preston-Martin & Correa, 1989; Bunin et al., 1994; Mirvish, 1994; Preston-Martin & Lijinsky, 1994; Mirvish, 1995; Preston-Martin et al., 1996; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997; Eichholzer & Gutzwiller, 1998)

De fato, as evidências experimentais permitem supor que alguns componentes dos alimentos podem desencadear o processo de iniciação dos tumores de cérebro como é o caso dos compostos N-nitroso, porém, há indicações de outros agentes carcinogênicos cuja associação com o câncer de cérebro ainda não foi suficientemente explorada. O papel dos alimentos e dos nutrientes como inibidores da carcinogênese de tumores cerebrais tem sido levantado em algumas investigações, mas, não somente não se conhece a

existência de efeito dose-resposta como, também é desconhecida a participação de outros componentes dos alimentos na fase de promoção destes tumores.

Alguns autores fazem referência a outros fatores decorrentes da alimentação que interferem no processo da carcinogênese. A baixa concentração de hidratos de carbono na dieta concorre para uma menor fermentação no ambiente do intestino grosso, levando a uma produção endógena dos compostos N-nitroso (Bingham, 1994). A fermentação advinda dos derivados do leite também é referida como um possível inibidor da carcinogênese (Rao et al., 1986). Um outro exemplo refere-se ao efeito do fumo e do álcool na redução dos níveis plasmáticos de betacaroteno, conhecido protetor para tumores localizados em outras partes do corpo, além dos níveis esperados pelas diferenças na ingestão do nutriente (Stryker et al., 1988), que foi sugerido por Giles et al. (1994) como tendo um possível efeito protetor para os tumores cerebrais.

Devido à instigante indicação de que a dieta exerce efeito sobre os tumores cerebrais, as investigações epidemiológicas sobre a associação da dieta com estes tumores devem considerar a análise de outros elementos provenientes da dieta, além dos compostos N-nitroso. Desta maneira, devem procurar abordar as possíveis interações que ocorrem entre os nutrientes e as diferentes substâncias encontradas nos alimentos, e a interação entre os alimentos e outros fatores ambientais. Um outro aspecto importante, é a consideração da modificação que sofrem os componentes alimentares quando submetidos a diferentes formas de preparação, tornando relevante a inclusão de questões relacionadas com o modo de preparar os alimentos. Estes estudos deveriam, também, avaliar com maior cuidado os períodos de exposição aos fatores da dieta que devem ser privilegiados em seu desenho. A abordagem metodológica desses estudos deve ser criteriosa de modo a prevenir a ocorrência de tendenciosidades relacionadas com a seleção dos controles e minimizar os efeitos do viés de memória.

Conclusões

A revisão de 15 estudos realizados entre 1986 e 1999 avaliando a associação entre exposição aos fatores da dieta e a ocorrência de tumores de cérebro no adulto revelou a presença de associações moderadas entre o consumo de alimentos ricos em compostos N-nitroso e o consumo reduzido de frutas e vegetais com aquela neoplasia. O estabelecimento de relações causais entre o padrão de dieta e os tumores de cérebro no adulto foi atenuado por diversos obstáculos metodológicos, tais como a heterogeneidade na seleção de controles nos estudos, a indefinição do período de latência e a utilização de informantes substitutos. Em conjunto, tais percalços parecem ter contribuído para a não repetibilidade de alguns resultados bem como a não observação de efeito dose-resposta. Deve-se ressaltar, entretanto, que os achados acima mencionados apresentam plausibilidade biológica com os conhecimentos atuais sobre o processo de carcinogênese.

Referências bibliográficas

- AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPÄNNARE B, 1986. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *American Journal of Epidemiology*, 124: 334-37.
- AUSTIN H, HILL HÁ, FLANDERS WD, GREENBERG RS, 1994. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiologic Reviews*. 16: 65-76.
- BARRETT JH, PARSLOW RC, MCKINNEY PA, LAW GR, FORMAN D, 1998. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes and Control*. 9: 153-159.
- BINGHAM S, 1993. Food components and mechanisms of interest in cancer and diet in relation to their measurement. *European Journal of Clinical Nutrition*, 47 (Suppl.2): S73-S77.
- BLOWERS L, PRESTON-MARTIN S, MACK WJ, 1997. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes and Control*. 8: 5-12.
- BOEING H, SCHLEHOFER B, BLETTNER M, WAHRENDORF J, 1993. Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. *International Journal of Cancer*, 53: 561-65.

- BUNIN GR, KUIJTEN RR, BOESEL CP, BUCKLEY JD, MEADOWS AT, 1994. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes and Control*, 5: 177-187.
- BURCH JD, CRAIB KJP, CHOI BCK, MILLER AB, RISCH HA, HOWE GR, 1987. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *Journal of National Cancer Institute*, 78: 601-609.
- CANTOR KP, LYNCH CF, HILDESHEIM ME, DOSEMECI M, LUBIN J, ALAVANJA M, CRAUN G, 1999. Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. *American Journal of Epidemiology*, 150: 552-560.
- CHOI BCK, 1985. N-nitroso compounds and human cancer. *American Journal of Epidemiology*, 121: 737-43.
- COGGON D, 1991. Case-control and cross-sectional studies. In: MARGETTS BM, NELSON M, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York, Oxford University Press, pp. 354-368.
- DUARTE M, MÍDIO AF, 1996. Nitratos e nitritos em alimentos. *Cadernos de Nutrição*, 12: 19-30.
- EICHHOLZER M, GUTZWILLER F, 1998. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*, 56: 95-105.
- FLAMM WG, 1997. Letter to the editor. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56: 105-106.
- GILES GG, McNEIL JJ, DONNAN G, WEBLEY C, STAPLES MP, IRELAND PD, HURLEY SF, SALZBERG M, 1994. Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case-control study in Melbourne, Australia. *International Journal of Cancer*, 59: 357-362.
- GOLD, EB, 1982. Epidemiology of brain tumors. In: LILIENFELD, A.M. *Reviews in cancer epidemiology*. Vol. 1. New York/Amsterdam, El Servier/North-Holland, pp. 245-292.
- GUO W-D, LINET MS, CHOW W-H, LI J-Y, BLOT WJ, 1994. Diet and serum markers in relation to primary brain tumor risk in China. *Nutrition and Cancer*, 22: 143-150.
- GURNEY JC, POGODA JM, HOLLY EA, HETCH SS, PRESTON-MARTIN S, 1997. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 89: 1072-1074.
- HOCHBERG F, TONIOLO P, COLE P, 1990. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *Journal of Neuro-oncology*, 55-60.

- HOLMBERG L, OHLANDER EM, BYERS T, ZACK M, WOLK A, BRUCE Å, BERGSTRÖM R, BERGVIST L, ADAMI HO. 1996. A search for recall bias in a case-control study of diet and breast cancer. *International Journal of Epidemiology*, 25: 235-44
- HOWE GR, HARRISON L, JAIN M, 1986. A short diet history for assessing dietary exposure to N-nitrosamines in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, 124: 595-602.
- HU J, JOHNSON KC, MAO Y, GUO L, ZHAO X, JIA X, BI D, HUANG G, LIU R, 1998. Risk factors for glioma in adults: a case-control study in Northeast China. *Cancer Detection and Prevention*, 22: 100-108.
- HU J, LA VECCHIA C, NEGRI E, CHATENOU D, BOSETTI C, HIA X, LIU R, HUANG G, BI D, WANG C, 1999. Diet and brain cancer in adults: a case-control study in Northeast China. *International Journal of Cancer*, 81: 20-23.
- HURLEY SF, McNEIL JJ, DONNAN GA, FORBES A, SALZBERG M, GILES GG, 1996. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for glioma: a case-control study in Melbourne, Australia. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50: 442-446.
- INSKIP PD, LINET MS, HEINEMAN EF, 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiologic Reviews*, 17: 382-414.
- JACOBS DR, SLAVIN J, MARQUART L, 1995. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutrition and Cancer*, 24: 221-229.
- KAPLAN S, NOVIKOV I, MODAN B, 1997. Nutritional factors in the etiology of brain tumors. *American Journal of Epidemiology*, 146: 832-41.
- KOESTNER A, 1997. Letter to the editor. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56: 107-109.
- KOIFMAN S, 1995. Incidência de câncer no Brasil. In: MINAYO, M.C.S. (ORG.), 1995. *Os muitos brasis - saúde e população na década de 80*. São Paulo/Rio de Janeiro, HUCITEC/ABRASCO, pp.143-176.
- KOHLMEIER L, SIMONSEN N, MOTTUS K, 1995. Dietary modifiers of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*.103 (Suppl. 8): 177-184.
- LEE M, WRENSCH M, MIKE R, 1997. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes and Control*. 8: 13-24.
- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1989. Long-term (24-year) recall reliability in cancer cases and controls using a 21-item food frequency questionnaire. *Nutrition and Cancer*, 12:135-49.
- MARGETTS BM, 1991. Basic issues in designing and interpreting epidemiological research. In: MARGETTS BM, NELSON M, 1991. *Design*

concepts in nutritional epidemiology. New York, Oxford University Press, pp. 13-52.

- MILLS PK, PRESTON-MARTIN S, ANNEGERS JF, BEESON WL, PHILLIPS RL, FRASE GE, 1989. Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists. *Neuroepidemiology*, 8: 266-275.
- MILLER AB, CHOI BCK, HOWE GR, BURCH JD, SHERMAN GJ, 1984. Epidemiological assessment of risk to humans from exposure to nitrosamines. *IARC Scientific Publication*, 57: 929-36.
- MILLER EC, MILLER JA, 1986. Carcinogens and mutagens that may occur in foods. *Cancer*, 58: 1795-803.
- MIRVISH SS, 1986. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer. *Cancer*, 58: 1842-50.
- MIRVISH SS, 1994. Experimental evidence for inhibition of N-nitroso compound formation as a factor in the negative correlation between vitamin C consumption and the incidence of certain cancers. *Cancer Research*, 54: 1948s-1951s.
- MIRVISH SS, 1995. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters*. 93: 17-48.
- OLNEY JW, FARBER NB, SPITZNAGEL E, ROBBINS LN, 1996. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55(11): 1115-1123.
- PRESTON-MARTIN S, CORREA P, 1989. Epidemiological evidence for the role of nitroso compounds in human cancer. *Cancer Surveys*, 8: 469-473.
- PRESTON-MARTIN S, MACK W, HENDERSON BE, 1989. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Research*, 49: 6137-6143.
- PRESTON-MARTIN S, MACK W, 1991. Gliomas and meningiomas in men in Los Angeles County: investigation of exposures to N-nitroso compounds. *IARC Scientific Publication*, 105: 197-203.
- PRESTON-MARTIN S, LIJINSKY W, 1994. Cured meats and childhood cancer. *Cancer, Causes and Control*. 5: 484-485.
- PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, HOLLY EA, LIJINSKY W, DAVIS RL, 1996. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 5: 599-605.
- PREUSSMAN R, 1984. Occurrence and exposure to N-nitroso compounds and precursors. *IARC Scientific Publications*, 57: 3-15.

- RAO DR, PULUSANI SR, CHAWAN CB, 1986. Natural inhibitors of carcinogenesis: fermented milk products. In: REDDY BS, COHEN LA, *Diet, nutrition and cancer: a critical evaluation*. Vol. II. Boca Raton-FL-USA: CRC Press, Inc. pp.63-76.
- RYAN P, LEE MW, NORTH JB, McMICHAEL AJ, 1992. Risk factors for tumors of the brain and meninges: results from the Adelaide Adult Brain Study. *International Journal of Cancer*, 51: 20-27.
- SAMET JM, 1990. Surrogate sources of dietary information. In: WILLETT W, 1990. *Nutritional epidemiology*. New York, Oxford University Press. pp. 133-142.
- SARASUA S, SAVITZ D, 1994. Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado (United States). *Cancer, Causes and Control*, 5: 141-148.
- SCHWARTZBAUM JA, FISHER JL, GOODMAN J, OCTAVIANO D, CORNWELL DG, 1999. Hypotheses concerning roles of dietary energy, cured meat, and serum tocopherols in adult glioma development. *Neuroepidemiology* 18: 156-166.
- SEN NP, 1986. Formation and occurrence of nitrosamines in food. In: REDDY BS, COHEN LA, *Diet, nutrition and cancer: a critical evaluation*. Vol. II. Boca Raton-FL-USA: CRC Press, Inc. pp.135-160.
- SHEPHARD SE, SCHLATTER C, LUTZ WK, 1987. Assessment of the risk of formation of carcinogenic N-nitroso compounds from dietary precursors in the stomach. *Food Chemical and Toxicology*, 25: 91-108.
- STEINDORF K, SCHLEHOFER B, BECHER H, HORNIG G, WAHRENDORF J, 1994. *International Journal of Epidemiology*, 23: 451-457.
- STRYKER WS, KAPLAN LA, STEIN EA, STAMPFER MJ, SOBER A, WILLET WC, 1988. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *American Journal of Epidemiology*, 127: 283-296.
- WACHOLDER S, SILVERMAN DT, McLAUGHLIN JK, MANDEL JS, 1992. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *American Journal of Epidemiology*. 135: 1029-1041.
- WILKENS LR, HANKIN JH, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, LEE J, 1992. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *American Journal of Epidemiology*. 136: 825-35.
- WILLETT W, 1998. *Nutritional epidemiology*. 2nd Edition. New York, Oxford University Press. pp. 3-17.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 1997. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective – summary*. Washington, DC.

Quadro 3.1: Características metodológicas dos estudos que analisam a associação entre dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).

Referência	Local e período do estudo	Desenho e base de estudo	Origem e critérios de seleção dos casos*	Origem dos controles	Comentários
Hu et al., 1999	Heilongjiang, China; 1993-1995	caso-controle, base hospitalar	casos primários incidentes de gliomas e meningiomas diagnosticados em 6 hospitais	internados nos mesmos hospitais dos casos nas clínicas de Cirurgia Geral, Urologia e Ortopedia; pareamento individual por sexo, idade e área de residência	<ul style="list-style-type: none"> tamanho da amostra reduzido
Schwartzbaum et al., 1999	Ohio, Estados Unidos; 1993-1996	caso-controle, base hospitalar estudo-piloto	casos de gliomas operados no Departamento de Neurocirurgia no <i>The Ohio State University Hospitals</i>	indivíduos admitidos no mesmo hospital para cirurgia ortopédica ou ginecológica; pareamento individual por raça, sexo e idade	<ul style="list-style-type: none"> tamanho da amostra reduzido
Cantor et al., 1999	Iowa, Estados Unidos, 1984-1987?	caso-controle, base populacional	casos novos diagnosticados com glioma identificados pelo registro de saúde do Estado de Iowa	selecionados aleatoriamente a partir do registro de licenças para motoristas (< 65 anos) e do <i>US Health Care Financial Administration</i> (≥65 anos); pareamento por frequência por idade e sexo	<ul style="list-style-type: none"> 74,4 % dos casos tiveram substitutos como respondentes;
Barrett et al., 1998	Yorkshire, Inglaterra, 1975-1994	estudo ecológico	casos registrados de tumor de cérebro ocorridos em 148 Zonas de Abastecimento de Água.	-	<ul style="list-style-type: none"> os nitratos não devem ser os únicos fatores associados aos tumores de cérebro; provavelmente outros fatores não conhecidos, como por exemplo, o teor de pesticidas e outros químicos na água, podem contribuir para o desenvolvimento dos tumores de cérebro
Hu et al., 1998	Heilongjiang, China; 1989-1995	caso-controle, base hospitalar	casos primários incidentes de gliomas diagnosticados em 6 hospitais	internados nos mesmos hospitais dos casos nas clínicas de Cirurgia Geral, Urologia e Ortopedia; pareamento individual por sexo, idade e área de residência	<ul style="list-style-type: none"> o estudo não foi desenhado com o intuito de investigar o consumo de alimentos; dados se referem ao consumo de poucos vegetais e frutas comumente consumidos na região à época do estudo
Blowers et al., 1997	Los Angeles, Estados Unidos, 1986-1988	caso-controle, base populacional	casos incidentes de glioma em mulheres residentes no Condado de Los Angeles, identificados pelo Registro do Programa de Vigilância em Câncer da Califórnia	vizinhos dos casos pareados por idade e raça	<ul style="list-style-type: none"> a generalização dos achados é limitada pois o estudo só incluiu os casos em condições de responder ao questionário (26% dos casos elegíveis para a pesquisa);
Kaplan et al., 1997	Tel Hashomer, Israel, 1987-1991	caso-controle base hospitalar	pacientes diagnosticados com tumor de cérebro em 1 hospital	um controle selecionado de uma lista de amigos dos casos e outro a partir de pacientes internados na clínica de Ortopedia do mesmo hospital; pareamento individual por idade, sexo e origem étnica	<ul style="list-style-type: none"> possível viés de memória deve ter sido reduzido em parte pelo uso de substitutos em controles dos casos cujas entrevistas eram com substitutos; proporção elevada de não-resposta entre os casos; estimativa do consumo de nitratos foi incompleta pois não estimou a quantidade proveniente da água de beber;

Referência	Local e período do estudo	Desenho e base de estudo	Origem e critérios de seleção dos casos*	Origem dos controles	Comentários
Lee et al., 1997	S. Francisco, Estados Unidos; 1991-1994	caso-controle, base populacional	casos incidentes de glioma, identificados através do <i>Northern California Cancer Center</i>	selecionados por método aleatório utilizando o número de telefone; pareamento por frequência por idade, sexo e raça	<ul style="list-style-type: none"> baixas taxas de adesão entre os controles; alta proporção de respondentes substitutos entre os casos
Hurley et al., 1996	Melbourne, Austrália, 1987-1991	caso-controle, base populacional	Registros de 14 hospitais com clínica de Neurocirurgia	amostra aleatória de 409 indivíduos, obtida no registro eleitoral e residentes na mesma área dos casos; pareamento individual por sexo e idade	<ul style="list-style-type: none"> possível viés de informação; altas taxas de não-resposta entre os casos e controles;
Giles et al., 1994					<ul style="list-style-type: none"> análises excluindo os substitutos ou controladas por este fator não alteraram as OR estimadas e seus níveis de significância estatística;
Guo et al., 1994	área rural da China, 1973-75; 1983	estudo ecológico	taxa de mortalidade por tumor primário de cérebro, variando entre 0 e 4,0/1.000	-	<ul style="list-style-type: none"> defasagem de tempo entre a informação sobre as taxas de mortalidade por tumores de cérebro (1973-75) e os dados sobre consumo de alimentos (1983)
Steindorf et al., 1994	Alemanha, 1987-1988	caso-controle, base populacional	casos de tumores primários de cérebro provenientes de 2 clínicas de Neurocirurgia da área de estudo	selecionados aleatoriamente dos registros residenciais da área de estudo; pareamento por frequência separadamente para cada tipo histológico, por sexo e idade	<ul style="list-style-type: none"> a água não é a única fonte de compostos N-nitroso; é difícil separar o efeito das diversas fontes
Boeing et al., 1993					<ul style="list-style-type: none"> análises excluindo os respondentes substitutos não mostraram diferenças substanciais
Ryan et al., 1992	Adelaide, Austrália; 1987-1990	caso-controle, base populacional	casos de tumores primários de cérebro e das meninges notificados por todos os neurocirurgiões e registrados nos registros de câncer da região metropolitana de Adelaide	selecionados da lista de eleitores através de seleção sistemática; pareamento por frequência; tomando como base a distribuição de casos incidentes de tumor de cérebro do Registro Central de Câncer para 1984-85; considerou a idade, o sexo e o local de residência	<ul style="list-style-type: none"> não encontrou diferenças importantes quando análises em separado foram feitas para entrevistas com os casos-índices e com substitutos ou auxiliares; pequeno número de casos gerando estratos muito reduzidos; dificuldades de estimar as complexas exposições de fatores ambientais;
Preston-Martin & Mack, 1991	Los Angeles, Estados Unidos, 1980-1984	caso-controle, base populacional	homens brancos e negros com glioma ou meningioma com registro no Programa de Vigilância em Câncer de Los Angeles	selecionados entre os vizinhos dos casos; pareamento individual por raça e idade	<ul style="list-style-type: none"> as informações sobre dieta e sobre a exposição aos compostos N-nitroso formados endogenamente foram incompletas porque o enfoque do estudo era sobre as exposições ocupacionais,
Preston-Martin et al., 1989					

Referência	Local e período do estudo	Desenho e base de estudo	Origem e critérios de seleção dos casos*	Origem dos controles	Comentários
Hochberg et al., 1990	Boston, Providence and Baltimore, Estados Unidos, 1977-1981	caso-controle, base hospitalar	casos novos de glioblastoma identificados em hospitais de 3 cidades	selecionados de uma lista de amigos dos casos, excluídos parentes com laços de consangüinidade; pareamento individual por sexo, idade e local de residência	<ul style="list-style-type: none"> • a escolha da análise estratificada propiciou pequena redução no poder do estudo; • baixo níveis de participação entre os casos; • apreciável proporção de respondentes substitutos entre os casos (20%) mas não entre os controles (2%); • possibilidade de superpareamento e viés de seleção na escolha de amigos como controles levando a tendências nas informações que incluem hábitos sociais
Mills et al., 1989	Califórnia, Estados Unidos, 1976-1982	coorte	casos incidentes de astrocitomas, glioblastomas e meningiomas detectados pelo Programa de Vigilância em Câncer de Los Angeles e São Francisco	população de estudo constituída por 34.000 Adventistas do Sétimo Dia, brancos não-hispânicos	<ul style="list-style-type: none"> • pequeno número de casos; • falta informação sobre diversos fatores de risco associados aos tumores de cérebro
Burch et al., 1987	Ontario, Canadá; 1979-1982	caso-controle; base hospitalar	33 hospitais com serviço de Neurologia e Neurocirurgia da área de estudo	indivíduos admitidos em qualquer outro hospital da área por outro motivo diferente de câncer; sempre do hospital mais próximo da residência de cada caso; pareamento individual por sexo, ano de nascimento, área de residência, estado marital e data do diagnóstico ou do óbito	<ul style="list-style-type: none"> • uso de respondentes substitutos, • inclusão de casos diagnosticados anos antes da entrevista,
Ahlbom et al., 1986	Estocolmo e Upsala, Suécia, 1989-81	caso-controle, base hospitalar	pacientes com diagnóstico de astrocitoma supratentorial internados nos Departamentos de Neurocirurgia de 2 hospitais em 2 cidades	controles populacionais selecionado nos registros paroquiais; controles clínicos selecionados entre os pacientes tratados no mesmo departamento dos casos (Neurocirurgia), pareamento individual por sexo e data de nascimento; controles clínicos não foram pareados	<ul style="list-style-type: none"> • uso de substitutos • tamanho limitado da amostra • comparação entre casos e controles clínicos pode levar à subestimação do efeito de alguns fatores, por que dentre os controles havia casos de meningioma que podem ter fatores etiológicos em comum com os astrocitomas;

* todos os autores relatam que os casos foram histologicamente confirmados, exceto Mills et al. (1989) e Ahlbom et al. (1986)

Tabela 3.1: Características dos casos e controles investigados nos estudos sobre dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).

Referência	Número de casos, faixa etária	Número de controles	Representatividade dos casos e dos controles		
			Taxa de resposta casos	Taxa de resposta controles	Uso de respondentes substitutos
Hu et al., 1999	n=129; 20-74 anos	n=258	100%	100%	não inclui
Schwartzbaum et al., 1999	n=40; mediana da idade=52,5 anos	n=48	95%	92%	não inclui
Cantor et al., 1999	n=291; maiores de 40 anos	n=1.983	91%	81,8% (<65 anos); 79,5% (≥65 anos)	74,4% (entre os casos)
Barrett et al., 1998	n=3.441	população da área: 3,2 milhões	-	-	-
Hu et al., 1998	n=218; idade média homens=39,2 anos; mulheres=40,3	n= 436	100%	100%	não inclui
Blowers et al., 1997	n=94; 25-74 anos	n=94	26%	-	-
Kaplan et al., 1997	n=139; 18-75 anos	n=278	77%	-	21,6% (em casos e controles)*
Lee et al., 1997	n=434; maiores de 20 anos	n=434	83%	63%	46% dos casos
Hurley et al., 1996	n=416; 20-70 anos	n=409	66%	64,7%	43,7% (entre os casos)
Giles et al., 1994	n=226; 25-75 anos	n=418	98%	72%	12% entre os casos; 0,03% entre os controles
Steindorf et al., 1994	n=226; 25-75 anos	n=418	98%	72%	casos: 24,7% substitutos, 16,5% entrevistas assistidas; controles: 0,05% substitutos e 5% entrevistas assistidas
Boeing et al., 1993	n=170; 25-74 anos	n=417	80%	62,93%	
Ryan et al., 1992	n=170; 25-74 anos	n=417	80%	62,93%	

Referência	Número de casos, faixa etária	Número de controles	Representatividade dos casos e dos controles		
			Taxa de resposta casos	Taxa de resposta controles	Uso de respondentes substitutos
Preston-Martin & Mack, 1991 Preston-Martin et al., 1989	n=272; 25-69 anos	n=272	56,9%	-**	não inclui
Hochberg et al., 1990	n=160; 15-81 anos	n=125	69%	87%	20% dos casos e 2% dos controles
Mills al., 1989	n=31; maiores de 25 anos em 1976	193.703 pessoas-ano	-	-	-
Burch et al., 1987	n=215; 25-80 anos	n=215	65,6%	52,4%	315 substitutos entre os casos e controles*
Ahlbom et al., 1986	n=78; 20-75 anos	n=289	85,7%	92,3%	23 indivíduos

* quando eram entrevistados substitutos dos casos, procurou-se entrevistar substitutos dos controles; informação sobre dieta em 52,6% dos pares de caso-controle incluídos no estudo

** foram identificados e entrevistados 272 controles, embora tivessem sido entrevistados 277 casos

Tabela 3.2: Associações positivas observadas entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).

Fatores da dieta	OR*	IC 95%**	Valor de p	Referência
peixe salgado	50,83	11,20-230,90	-	Hu et al., 1999
interação entre nitritos e α - tocoferol	17,40	1,50-198,20	0,02	Schwartzbaum et al., 1999
energia total	8,20	-		Schwartzbaum et al., 1999
toucinho defumado ⁽¹⁾	6,60	1,90-22,50	0,0006	Blowers et al., 1997
batata frita	5,10	1,20-22,60	0,001	Blowers et al., 1997
ovos ⁺	4,10	1,20-13,50	0,005	Blowers et al., 1997
cerveja ⁺	3,84	1,60-9,20	<0,01	Hu et al., 1999
NPYR ^a	3,40	1,80-6,40	<0,001	Boeing et al., 1993
álcool total	3,22	1,50-7,00	<0,01	Hu et al., 1999
toucinho defumado ⁽¹⁾	3,08	1,62-5,88	-	Giles et al., 1994
bebidas alcoólicas	2,90	1,10-7,60	0,01	Hu et al., 1999
cereais matinais	2,80	1,20-6,50	0,03	Blowers et al., 1997
NDMA ^{b (1)}	2,80	1,50-5,30	0,001	Boeing et al., 1993
NPIP ^c	2,70	1,40-5,20	0,004	Boeing et al., 1993
vegetais salgados	2,54	1,20-5,60	<0,01	Hu et al., 1999
carne enlatada ⁽¹⁾	2,51	1,36-4,61	-	Giles et al., 1994
carne de porco processada	2,30	1,20-4,10	0,01	Boeing et al., 1993
vinho ⁺	2,14	1,28-3,60	0,04	Burch et al., 1987
toucinho defumado ⁽¹⁾	2,10	1,00-4,40	-	Ahlbom et al., 1986
presunto cru ou defumado	2,10	1,80-4,40	-	Ahlbom et al., 1986
nitritos provenientes de carnes em conserva	2,10	1,00-4,60	0,07	Blowers et al., 1997
toucinho defumado frito ⁽¹⁾	2,10	1,30-3,50	-	Boeing et al., 1993
conservas de carnes em geral	2,10	1,10-4,00	0,047	Boeing et al., 1993
maçãs ⁺	2,04	1,04-4,00	-	Giles et al., 1994
frutas ricas em vitamina C ⁺	2,01	1,17-3,45	0,01	Kaplan et al., 1997
presunto cozido	2,00	1,10-3,80	0,03	Boeing et al., 1993
óleos em geral	1,95	1,14-3,34	-	Giles et al., 1994
proteínas	1,94	1,03-3,63	0,12	Kaplan et al., 1997
melões ⁺	1,87	1,06-3,29	-	Giles et al., 1994 ^d
NDMA ^{b (1)}	1,78	1,12-2,84	-	Giles et al., 1994
frutas em geral ⁺	1,74	1,03-3,01	0,03	Kaplan et al., 1997
vitamina E ⁺	1,68	1,07-2,63	-	Giles et al., 1994
retinol ⁺	1,67	1,04-2,68	-	Giles et al., 1994
carne enlatada ⁽¹⁾	1,60	1,00-2,80	-	Boeing et al., 1993

* OR = *odds ratio*

** IC 95% = intervalo de confiança com 95% de confiabilidade

⁽¹⁾ produtos associados com proteção para tumores de cérebro em mais de 1 estudo⁺ a associação com o risco de tumor de cérebro aparentemente contradiz os resultados de outros estudos que mostraram proteção para esses tumores (ver Tabela 3.4) ou a literatura científica sobre a associação de dieta e câncer em geral.^a NPYR = N-nitrosopirrolidina^b NDMA = N-nitrosodimetilamina^c NPIP = N-nitrosopiperidina^d os valores apresentados nesta tabela referem-se aos homens

Tabela 3.3: Associações inversas observadas entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos (estudos realizados entre 1986-1999).

Fatores da dieta	OR*	IC 95%**	Valor de p	Referência
cebola	0,10	0,04-0,24	<0,01	Hu et al., 1999
melancia	0,13	0,01-1,00	-	Burch et al., 1987
cenouras	0,14	0,03-0,68	-	Giles et al., 1994 ^a
frutas em geral ⁺ (1)	0,15	0,10-0,40	<0,01	Hu et al., 1999
pimentão	0,20	0,10-0,70	0,005	Blowers et al., 1997
couve chinesa	0,22	0,10-0,50	<0,01	Hu et al., 1999
cálcio	0,25	0,10-1,10	0,03	Hu et al., 1999
frutas em geral (pelo menos 126g /dia) ^{+ b (1)}	0,28	0,16-0,51	0,0005	Hu et al., 1998
vegetais frescos	0,29	0,10-0,70	<0,01	Hu et al., 1999
aipo	0,30	0,10-0,80	0,009	Blowers et al., 1997
complexo multivitamínico na gestação	0,30	0,10-0,90	0,001	Blowers et al., 1997
pêssegos	0,32	0,14-0,71	-	Burch et al., 1987
bananas (1)	0,35	0,18-0,71	-	Burch et al., 1987
peixe fresco	0,38	0,20-0,90	<0,01	Hu et al., 1999
pão integral	0,40	0,30-0,70	-	Boeing et al., 1993
couve flor	0,40	0,17-0,93	-	Giles et al., 1994
cerveja ⁺	0,40	0,10-0,90	-	Preston-Martin et al., 1989
bananas (2)	0,41	0,17-0,98	-	Giles et al., 1994
salsicha ⁺	0,44	0,26-0,75	0,03	Burch et al., 1987
vinho branco (meningioma) ⁺	0,45	0,24-0,84	-	Ryan et al., 1992
vitamina E ⁺	0,46	0,10-0,60	0,01	Hu et al., 1999
batatas	0,50	0,30-0,90	0,018	Boeing et al., 1993
vegetais em geral (pelo menos 342,5 g/dia) ^{b(1)}	0,51	0,29-0,89	0,009	Hu et al., 1998
sódio ⁽¹⁾	0,52	0,31-0,87	0,02	Kaplan et al., 1997
vegetais em geral (2)	0,53	0,29-0,95	-	Giles et al., 1994
nitratos ⁺	0,53	0,28-0,96	-	Giles et al., 1994
ovos ⁺	0,53	0,33-0,87	0,02	Kaplan et al., 1997
colesterol ⁺	0,53	0,30-0,93	0,06	Kaplan et al., 1997
vinho branco (glioma) ⁺	0,53	0,33-0,85	-	Ryan et al., 1992
vinho (meningiomas) ⁺	0,54	0,30-0,97	-	Ryan et al., 1992
laranjas	0,56	0,32-0,98	-	Burch et al., 1987
maçãs ⁺	0,58	0,34-1,00	-	Burch et al., 1987
vinho (gliomas) ⁺	0,58	0,38-0,91	-	Ryan et al., 1992
suplementos vitamínicos	0,60	0,40-1,00	0,02	Preston-Martin & Mack, 1991
sódio ⁽²⁾	0,69	0,51-0,93	0,013	Kaplan et al., 1997
interação entre colesterol e compostos N-nitroso	0,71	0,50-1,00	0,053	Kaplan et al., 1997
gordura total da dieta	0,75	0,56-1,00	0,047	Kaplan et al., 1997

* OR = odds ratio; ** IC 95% = intervalo de confiança com 95% de confiabilidade

(1) produtos associados com proteção para tumores de cérebro em mais de 1 estudo

+ a proteção observada para de tumor de cérebro aparentemente contradiz os resultados de outros estudos que mostraram risco de tumor de cérebro (ver Tabela 3.3) ou a literatura científica sobre a associação entre dieta e câncer em geral

^a valores apresentados nesta tabela referem-se às mulheres

^b porção estimada com base no consumo anual observado no estudo

Quadro 3.2: Fatores da dieta não associados estatisticamente com tumores de cérebro em adultos (1986-1999).

Produtos alimentares		
açúcar ¹	doces ²	porco ^{1,3}
álcool total ^{2,3,4}	feijões verdes ^{1,3}	porco defumado ²
alho ³	fígado ¹	presunto cru ²
alimentos defumados ²	folhas verdes ^{1,2}	presunto defumado ¹
bananas ³	frutas cítricas ^{1,2,3}	queijo ^{1,2,3}
banha de porco ¹	frutas em geral ^{1,3,4,5}	refrigerantes ^{1,2}
batata frita ³	legumes ¹	refrigerantes do tipo cola ^{1,3}
batatas ^{1,2,3,5}	leite e derivados ³	repolho ^{1,2}
bebidas alcoólicas ^{2,4}	maçãs ^{2,4,5}	sacarina ³
bebidas com cafeína ^{1,3}	massas brancas ^{1,2}	sal ²
brócolis ^{1,3}	massas integrais ^{1,3}	salame e salsichão ¹
cachorro quente ^{1,2}	melões ^{1,4}	salame/pastrami ^{1,2,3}
café ^{2,3}	molho para salada ³	salsicha defumada ²
carne enlatada ^{1,2,3,4}	nozes ^{2,3}	salsicha ^{1,3,5}
carnes em geral ^{1,2,3}	óleo de soja ³	salsichão ^{1,2}
cenouras ^{1,5}	óleos em geral ³	sopa de vegetais ^{1,3}
cereais ^{1,3}	pão ³	suco de frutas ^{2,3}
cereais integrais ³	peixe congelado ¹	suco de vegetais ¹
cereais refinados ³	peixe defumado ^{2,3}	suplementos vitamínicos ^{3,5}
cerveja ^{1,3,4}	peixe enlatado ¹	tomate ³
chá ³	peixe fresco ^{1,2,3,5}	toucinho defumado ^{1,2,3,4}
chocolates ²	peixe processado ³	vegetais amarelos ^{1,3}
conservas de carnes em geral ^{2,3,4}	peixe salgado ³	vegetais em geral ²
couve flor ⁵	picles de couve chinesa ³	vegetais gênero <i>brassica</i> em geral ^{1,2}
derivados da soja ¹	pimentão ¹	
Nutrientes e não nutrientes		
betacaroteno ^{1,2}	interação entre energia e α -tocoferol ¹	nitritos ^{2,3}
colesterol ¹	interação entre energia e γ -tocoferol ³	nitritos provenientes de carnes em conserva ³
compostos N-nitroso totais ^{2,3}	interação entre nitritos e vitamina C ¹	proteínas ³
energia provenientes das gorduras ²	interação entre nitritos e α -tocoferol ²	retinol / Vitamina A ³
energia provenientes das proteínas ³	interação entre proteínas e compostos N-nitroso ³	selênio ³
gordura total ¹	^a NDMA ³	vitamina C ^{1,2,3}
interação entre energia e vitamina C ¹	nitratos ^{2,3,5}	vitamina E ²

^a NDMA = N-nitrosodimetilamina

¹ observou-se associação inversa com tumores de cérebro em adultos, porém não estatisticamente significativa (OR com valores < 0,9)

² não se observou associação com tumores de cérebro em adultos (OR variou entre 0,9 e 1,09)

³ observou-se associação positiva com tumores de cérebro em adultos, porém não estatisticamente significativa (OR com valores $\geq 1,1$)

⁴ foram observadas associações positivas em outros estudos ou em outros estratos do mesmo estudo, ver Tabela 3.3

⁵ foram observadas associações inversas em outros estudos ou em outros estratos do mesmo estudo, ver Tabela 3.4

ARTIGO 3

**Validade de questionário de frequência do consumo de
alimentos (QFCA) na estimação do consumo alimentar
pregresso**

4. Artigo 3: Validade de questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) na estimação do consumo alimentar pregresso⁶

Validity assessment of a food frequency questionnaire estimating past dietary intake

Rosângela Alves Pereira, Vânia Maria Ramos de Marins⁷ e Sérgio Koifman

Resumo: Este trabalho teve como objetivo validar um questionário de frequência de consumo de alimentos (QFCA) utilizado para estimar o consumo alimentar pregresso. Os dados referem-se a 40 indivíduos que se consultaram há no mínimo 5 anos em ambulatório de atendimento nutricional privado (Niterói, RJ, Brasil) para os quais se dispunha de um recordatório do consumo de alimentos no dia anterior ao primeiro atendimento. Para a obtenção dos relatos retrospectivos de consumo alimentar aplicou-se um QFCA qualitativo, indagando-se a frequência de consumo dos alimentos listados na época em que foram atendidos pela primeira vez no referido serviço. Compararam-se as informações obtidas nos dois relatos referentes à ingestão de energia e nutrientes e à frequência de consumo de alimentos, utilizando-se o percentual de concordância entre os dois relatos, a estatística kappa e o coeficiente de correlação. Observaram-se concordâncias elevadas para hortaliças, mel, bolo, pipoca, salgadinho, batata frita, arroz, frango, mate, iogurte, ovo, pizza, biscoito, manteiga, batata, pão, achocolatado, macarrão, presunto, leite, hambúrguer, feijão, queijo, peixe, salsicha, doces, balas e chocolate, café e requeijão. Os resultados mostram que o QFCA aplicado possibilita descrever o padrão alimentar pregresso do grupo investigado como um todo, sendo sua utilização recomendada quando se deseja estimar o consumo de alimentos no passado, em estudos retrospectivos sobre a associação entre dieta e doenças

⁶ Pesquisa financiada pelo Programa de Pesquisa Estratégica da Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz

crônicas.

Descritores: validade; dieta, consumo alimentar, questionário de frequência do consumo de alimentos; dieta pregressa; epidemiologia nutricional; câncer

Abstract: *This work aims to validate a food frequency questionnaire (FFQ) estimating past dietary intake. The data are of 40 subjects that have consulted at least 5 years ago in a nutritional advice office (Niterói, RJ, Brazil) whose 24-h recall obtained in the first consultation were available. In the personal interview the subjects were asked about the intake frequency of food items in the FFQ at the time of the first consultation. The information obtained in both reports about energy and nutrient consumption and frequency of food intake are compared by proportion of concordance, kappa and correlation coefficient. High concordance level was observed for vegetables, honey, cake, popcorn, snacks, fried potatoes, rice, poultry, tea, yogurt, egg, pizza, cookies, butter, potato, bread, chocolate beverage, pasta, ham, milk, hamburger, beans, cheese, fish, sausage, pastry, candies and chocolate, coffee and cream cheese. The FFQ could describe the past food intake pattern of the subjects under investigation and its use is recommended when is aimed to estimate the remote diet in retrospective studies about diet and chronicle disease.*

Keywords: *validity; food frequency questionnaire; past diet; nutritional epidemiology, cancer*

Introdução

A avaliação da pesquisa epidemiológica é sustentada em grande parte pelo relato retrospectivo de exposições passadas a possíveis fatores de risco, especialmente quando se trata de investigações sobre doenças com longo período de latência, tal como o câncer. Neste caso, a avaliação das exposições pregressas é, freqüentemente, considerada o ponto mais importante para a compreensão da etiologia da doença e do papel potencial dos fatores de risco envolvidos.

⁷ Faculdade de Nutrição da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Estudos que privilegiam a informação retrospectiva são usualmente considerados metodologicamente menos precisos do que os estudos prospectivos, principalmente por que o relato das exposições prévias depende da memória do informante, a qual pode ser influenciada por erros e tendências tempo dependentes. Contudo, os estudos retrospectivos são de grande importância, principalmente, nas pesquisas que abordam doenças raras como certos tipos de neoplasias, por exemplo, tumores de cérebro em adultos.

A avaliação do consumo alimentar progressivo tem sido cada vez mais referida em investigações de desenho caso-controle que visam estudar a associação entre dieta e câncer. Muitos estudos desse tipo utilizam a informação sobre a dieta praticada no período imediatamente anterior ao diagnóstico como um preditor dos hábitos alimentares do passado. A aplicação desse procedimento pressupõe a estabilidade da dieta ao longo do tempo. Entretanto, é bastante provável que a dieta recente não seja semelhante aos padrões alimentares experimentados no passado, período que em poderia ter ocorrido a iniciação ou a promoção de tumores de evolução lenta, como é o caso dos tumores de cérebro.

Pereira e Koifman (1999) observaram que o relato retrospectivo da dieta progressiva é um estimador mais confiável do consumo alimentar progressivo do que a dieta atual. Embora a classificação incorreta do consumo de alimentos possa estar presente, as diferenças de risco permanecem detectáveis, uma vez que a classificação relativa dos indivíduos investigados pode ser estimada com um nível aceitável de validade, particularmente no caso de se utilizar um questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA). Neste sentido, é recomendável a determinação da validade do instrumento a ser utilizado na estimação dos padrões alimentares do passado.

A validade de relatos de dieta progressiva pode ser determinada através de entrevistas a pessoas que tiveram informações sobre o seu consumo de alimentos registradas no passado, constando da entrevista questões sobre os hábitos alimentares praticados na época em que foi obtido o registro.

Durante o desenvolvimento de um estudo caso-controle investigando o efeito de diversos fatores de risco, entre os quais a dieta, sobre o risco de desenvolvimento de tumores cerebrais em adultos, utilizou-se um QFCA para a

obtenção de informações sobre o padrão de alimentação pregresso. Para tanto foi necessário desenvolver um estudo de validação do referido instrumento, cujos resultados são apresentados neste trabalho.

Material e métodos

Para desenvolver este estudo foi necessário identificar serviços de atendimento nutricional que mantivessem os registros do consumo de alimentos dos indivíduos atendidos há um tempo razoável, tendo um consultório privado de atendimento nutricional⁸, localizado no Município de Niterói (Rio de Janeiro, Brasil), atendido a este requisito. Este serviço foi escolhido por manter registros sobre o consumo alimentar dos indivíduos que se consultaram há pelo menos 5 anos atrás.

A coleta de dados do processo de validação foi realizada através de entrevista pessoal e ocorreu entre novembro de 1999 e maio de 2000. Foram selecionados os indivíduos atendidos até julho de 1995, com idades entre 13 anos completos e 40 anos incompletos na data da consulta de base, excluídos os que apresentavam diabetes mellitus e enfermidades renais ou hepáticas crônicas como queixa principal.

Atenderam aos critérios mencionados 90 indivíduos; dos quais 42 (46,7%) não puderam ser localizados, 8 (8,9%) recusaram-se a participar da pesquisa e 40 (44,4%) foram investigados.

As informações sobre o consumo alimentar registradas nas fichas de atendimento do consultório particular referiam-se ao consumo de alimentos no dia anterior à consulta (inquérito recordatório de 24 horas), sendo denominadas nesse trabalho de “registro de base”.

Foi aplicado um QFCA qualitativo, elaborado para a obtenção de dados sobre a dieta usual pregressa e recente, constando de uma lista de 81 alimentos e as seguintes opções de frequência do consumo: mais de três vezes ao dia, 2-3 vezes ao dia, 1 vez por dia, 5-6 vezes por semana; 2-4 vezes por semana; 1 vez por semana; 1-3 vezes por mês; raramente ou nunca. A lista de alimentos baseou-se no QFCA aplicado na pesquisa Nutrição e Saúde no

⁸ Serviço sob a responsabilidade de VMRM

Rio de Janeiro, validado para essa população (Sichieri, 1998).

A lista do questionário original era composta por 80 itens alimentares; no QFCA utilizado nesta pesquisa foram acrescentados 21 itens associados ao desenvolvimento de câncer, particularmente fontes de compostos N-nitroso (presunto, carne salgada, carne em conserva, por exemplo) e outros itens como churrasco e produtos industrializados. Tendo em vista que as análises realizadas com o QFCA original superestimavam o consumo de frutas e de vitamina C (Sichieri, 1998) não foi incluída a totalidade das frutas e hortaliças da lista original, mantendo-se aquelas mais comumente usadas em nosso meio e as relacionadas com fatores de proteção para câncer (aipim, batata, inhame, batata-doce, couve, repolho, abóbora, cenoura, tomate, cebola, alho, pimentão, banana, maçã, laranja, tangerina, mamão).

Aos entrevistados foi solicitado que informassem sobre o consumo de alimentos no período da consulta de base no referido serviço, considerado como “relato retrospectivo”. Também foram obtidas informações a respeito do consumo alimentar no ano anterior à entrevista, denominado “consumo recente”. Para cada item, era inquirido ao entrevistado com que frequência o consumia no período da consulta de base e no ano anterior à entrevista, nesta ordem.

Solicitou-se aos entrevistados que avaliassem as alterações de sua alimentação desde a época de sua consulta de base: se havia “mudado muito” ou se “mudou pouco” e que informassem que tipo de mudanças ocorreram. A avaliação quanto às eventuais alterações no padrão de alimentação foi subjetiva, de acordo com a percepção dos entrevistados.

Os entrevistados informaram o peso que tinham quando fizeram a consulta de base e o peso e a estatura na época da pesquisa, os quais foram comparados com os dados registrados de peso e estatura na consulta de base.

Análise dos dados

Estimou-se o consumo de energia e nutrientes para o consumo alimentar descrito nos recordatórios de 24 horas do registro de base utilizando-se as porções médias usuais e a tabela de composição de alimentos (Anexo I) do *software “Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição”, v. 2.5* (Escola Paulista de Medicina, 1995). Além disso, os alimentos referidos nesse registro foram

relacionados de modo a obter-se a prevalência com que cada alimento foi referido.

Para o cômputo do consumo de alimentos relatado através do QFCA foi elaborado um programa específico no *software* SPSS versão 10.0.5 (SPSS Inc., 1999) que incluiu, também, as porções médias usuais e a tabela de composição de alimentos (Anexo I) do *software* “*Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição*”, v. 2.5 (Escola Paulista de Medicina, 1995) e transformou as freqüências de consumo de alimentos em freqüências diárias. Os itens alimentares do QFCA foram ordenados em ordem decrescente da freqüência de consumo diário.

Foi calculada a prevalência de referência ao consumo diário cada alimento computando-se os itens que eram consumidos nas seguintes opções de freqüência de consumo: mais de 3 vezes ao dia, 2-3 vezes ao dia, 1 vez por dia, 5-6 vezes por semana.

Na análise do QFCA, as hortaliças e as frutas foram agrupadas, tendo sido incluídas no grupo das hortaliças: tomate, cebola, alho, pimentão, couve, repolho, abóbora, cenoura; e no grupo das frutas: banana, laranja, maçã e mamão. Este procedimento foi adotado, também, em relação às carnes (incluindo carne de boi, carne de porco e carne salgada) e doces, onde pudim, balas e chocolate foram computados em conjunto.

Para avaliar a validade do QFCA na estimação do consumo alimentar pregresso, cotejou-se o relato retrospectivo com o registro de base do consumo alimentar. Realizou-se a comparação entre a prevalência de referência ao consumo diário segundo o QFCA retrospectivo e a prevalência com que os alimentos foram citados nos recordatórios de 24 horas do registro de base. Para avaliar a concordância entre os dois relatos foi estimada a estatística kappa.

Foram estimados os coeficientes de correlação de Spearman e de Pearson, e como apresentaram valores similares, foram apresentados os dados deste último. Desenvolveu-se a análise de regressão linear de Pearson das estimativas do consumo de energia e nutrientes selecionados (proteínas, lipídios, carboidratos, vitamina C, vitamina A e colesterol) dos registros de base (variável dependente) e retrospectivo (variável independente), ajustando para o consumo de energia (do relato retrospectivo). Para o consumo de vitamina A e

colesterol utilizaram-se os valores transformados em logaritmos dado que apresentavam distribuições assimétricas com desvios à direita.

Resultados

Foram entrevistados 40 indivíduos, sendo 13 (32,5%) homens e 27 (67,5%) mulheres com idades entre 18 e 54 anos. Na época da pesquisa de base tinham, em média, 26,5 anos ($\pm 8,2$) e na entrevista, 36,7 anos ($\pm 10,3$). Dos entrevistados, 55,0% tinham nível universitário e 37,5%, o segundo grau completo. O intervalo médio de tempo entre a consulta de base e a entrevista foi de 10,1 anos (desvio-padrão = 3,5), tendo variado entre 5 e 17 anos .

O Índice de Massa Corporal (peso/altura x altura) médio na consulta de base era 24,4 kg/m² (variando entre 15,4 e 50,0) e na entrevista era 25,1 kg/m² (variando entre 18,3 e 40,0). Dentre as queixas registradas na consulta de base constam excesso de peso (n=7), tendo sido registrados outros motivos para consulta tais como anorexia, hiperlipidemias, distúrbios hormonais e gastrite.

Cerca de 57,5% dos entrevistados informaram terem mudado muito a dieta usual, enquanto que outros 40,0% relataram terem mudado pouco. Alguns entrevistados referiram mudanças na alimentação tais como: a redução do consumo de carne, açúcar, frituras, gorduras, massas e doces e o aumento do consumo de hortaliças; entretanto foi também citado o incremento da ingestão de adoçante, doces, sorvetes, refrigerantes e “*fast food*”.

As características do padrão alimentar atual do grupo investigado são apresentadas na Tabela 4.1. Os grupos de alimentos (Anexo 4.1) consumidos com maior freqüência são hortaliças, cereais, ovos, leite e seus derivados, frutas e carnes. Constata-se o consumo freqüente de óleos e gorduras, produtos dietéticos, bebidas com cafeína, doces e açúcares. Leguminosas e raízes e tubérculos, em média, não são consumidos diariamente. Conservas de carne, embutidos, lanches (pipoca, pizza, salgadinhos, hambúrguer e batata frita) e produtos industrializados são consumidos, em média, em dias alternados.

A comparação entre o relato retrospectivo de consumo de alimentos e o registro de base está demonstrada na Tabela 4.2. São comparadas as prevalências dos alimentos referidos como consumidos diariamente no relato

retrospectivo com a prevalência de citação de alimentos no registro de base. Os itens que apresentaram melhor nível de concordância, considerando a estatística kappa foram iogurte, leite e achocolatado, sendo este estimador significativo, também para mel, café, hambúrguer, requeijão, salgadinho, batata frita, manteiga, hortaliças, refrigerante e salsicha.

Considerando as prevalências de utilização dos alimentos no registro de base e de alimentos consumidos diariamente segundo o relato retrospectivo, observou-se que a diferença absoluta entre as duas prevalências era menor que 17,5 para hortaliças, mel, bolo, pipoca, salgadinho, batata frita, arroz, frango, mate, iogurte, ovo, pizza, biscoito, manteiga, batata, pão, achocolatado, macarrão, presunto, leite, hambúrguer, feijão, queijo, peixe, salsicha, doces, balas e chocolate, café e requeijão. Para refrigerante e frutas a diferença absoluta entre a prevalência da referência no registro de base e a prevalência dos que relataram consumir diariamente no relato retrospectivo foi de 27,5 e para margarina e carne observaram-se os valores absolutos 37,5 e 45,0 nessas diferenças.

Os coeficientes de correlação estimados entre o consumo alimentar de base e o relato retrospectivo foram mais elevados para energia, colesterol, vitamina C e lipídios (Tabela 4.3).

Discussão

A primeira limitação para a realização de um estudo de validação de relatos de dieta progressa é a identificação de um serviço que disponha de registros históricos de dieta, cuja disponibilidade é reduzida em nosso meio.

A segunda dificuldade encontrada foi a de localizar os indivíduos selecionados para compor o estudo, visto que o intervalo de tempo entre o atendimento no serviço e a pesquisa foi relativamente longo (em média 10 anos), e considerando-se que à época do registro de base, boa parte dos indivíduos incluídos na pesquisa eram jovens, portanto, numa etapa de vida sujeita à grande mobilidade e, conseqüentemente, a mudanças posteriores de domicílio.

Estes fatos, provavelmente, contribuíram para que somente fossem localizados 53,3% (n=48) das pessoas inicialmente selecionadas para a

pesquisa, das quais foram entrevistadas 83,3% (n=40), o que representou 44,4% daqueles inicialmente selecionados para o estudo (n=90). Este tamanho amostral é distante do número mínimo (n=100) preconizado por Willett (1998) para a obtenção de coeficientes de correlação razoáveis em estudos de validação de QFCA. Entretanto, trata-se de amostra semelhante às estudadas em investigações de validação de relato retrospectivo como a de McKeown-Eyssen e colaboradores (1986), que observaram 44 homens, e a de Baklum e colaboradores (1988), que investigaram dois grupos um de 18 e outro de 46 indivíduos.

É importante avaliar se existiriam diferenças entre os entrevistados e os que não foram entrevistados que fossem determinantes de desigualdades na capacidade de recordação da dieta. Comparando-se as características registradas nos dados de base dos dois grupos, não se observou discrepâncias importantes com relação à idade, Índice de Massa Corporal, período de atendimento e consumo de energia e macronutrientes e, inclusive, considerando-se a contribuição de proteínas, lipídios e carboidratos para o consumo de energia. Com relação à distribuição por sexo, pode-se observar que entre os que não foram entrevistados há uma maior proporção de homens (Tabela 4.4).

Também não foram observadas diferenças importantes entre os dois grupos com relação ao nível de escolaridade. À época da consulta de base, dos 50 indivíduos que não foram entrevistados, 14 eram estudantes (28%), 8 tinham nível superior (16%) e 9 atuavam em ocupações de nível técnico (18%). Considerando os dados da consulta de base dos indivíduos que foram investigados, 9 tinham nível superior (22,5%) e 8 eram estudantes (25%).

Como queixa principal daqueles não-entrevistados observaram-se registros de hiperlipidemias (n=7), excesso de peso (n=4) e outros como distúrbios hormonais, gastrite, hipertensão arterial e perda de peso, portanto, bastante semelhante aos motivos relacionados para os indivíduos que foram entrevistados.

A Tabela 4.5 apresenta a prevalência da referência aos alimentos no registro de base para os dois grupos e as diferenças absolutas obtidas para cada alimento entre os registros de ambos os grupos. Não se observaram diferenças importantes no perfil de consumo de alimentos dos entrevistados e

dos não-entrevistados, exceto para refrigerante e frutas, produtos que tiveram concordância reduzida na comparação entre o registro de base e o relato retrospectivo.

As informações do registro de base dos 8 indivíduos (5 homens e 3 mulheres) que se recusaram a participar da pesquisa revelaram que tinham a idade média de 27,6 anos e Índice de Massa Corporal médio de 24,4 kg/m² à época do atendimento, cujos valores não se apresentam significativamente diferentes daqueles estimados para o grupo entrevistado (ver Tabela 4.4).

Também não foram observadas diferenças importantes no registro de base em termos de consumo de energia e macronutrientes entre o grupo entrevistado (ver Tabela 4.4) e esses 8 indivíduos, os quais ingeriram, em média, 1.742,8 kcal, 75,9 g de proteínas, 67,1 g de lipídios e 210,5 g de carboidratos.

Desta forma não se configura como provável a ocorrência de tendenciosidades nos resultados dessa pesquisa devido à seleção da amostra.

Por fim, deve ser mencionado que os dados de base utilizados não foram obtidos com a finalidade de desenvolver análises de validade ou de reprodutibilidade, e não tinham o nível de detalhamento necessário para este estudo. O registro de base constava de um recordatório de 24 horas, qualitativo, quando o desejável é que se disponha de um registro detalhado do consumo progressivo, replicado por um período mínimo de pelo menos de 2 a 4 dias. Esta característica foi um dos determinantes dos resultados alcançados, pois a validade do relato da dieta do passado é o reflexo não apenas da capacidade do instrumento a ser testado, mas também das características dos dados de base.

Apesar dessas limitações que não puderam ser alteradas pelos métodos propostos nesta investigação, os resultados observados sugerem que o QFCA utilizado pode ser considerado um instrumento útil e adequado para o relato retrospectivo de dieta.

Dos entrevistados, 32 (80,0%) disseram recordar-se do peso que tinham na época da consulta de base. A alta correlação observada entre o peso registrado e o peso recordado pelos entrevistados ($r=0,99$) demonstra a sua capacidade de lembrança, mesmo considerando ser essa uma medida que geralmente apresenta melhores resultados em estudos de validação e

reprodutibilidade (Friedenreich, 1994). Para isso também contribui o nível elevado de escolarização dos entrevistados, uma característica que em outro estudo contribuiu para um melhor relato da dieta pregressa (Kuzma & Lindsted, 1990). Por outro lado, deve-se assinalar que o grupo observado, provavelmente, tem como particularidade o cuidado e a preocupação com a sua alimentação, expresso na realização de consulta com nutricionista e, por isso, poderia ter melhor capacidade recordatória para a dieta que a população em geral.

Lindsted e Kuzma (1990) consideraram a estabilidade da dieta ao longo do tempo um preditor importante da capacidade de lembrança da dieta pregressa, independente de outros fatores relativos à dieta e aos aspectos pessoais. As modificações dos hábitos alimentares influenciam o relato da dieta praticada no passado e os relatos retrospectivos mais fidedignos do consumo de alimentos têm sido observados entre os que tiveram menos alterações nos padrões de alimentação (Thompson et al., 1987; Sobell et al., 1989). Neste trabalho, quase a totalidade (97,5%) dos entrevistados referiu mudanças na dieta em maior ou menor grau, sendo esta característica outro fator limitante para a interpretação dos resultados observados.

A baixa concordância encontrada para o consumo de carne, possivelmente, está relacionada com as mudanças nos hábitos alimentares, pois a redução ou exclusão da carne e produtos de origem animal da dieta foi um dos aspectos referidos como alterações observadas na dieta no período entre os dois levantamentos. O perfil alimentar atual do grupo revela que foram mantidas algumas características básicas como o consumo de hortaliças e cereais. Há indícios de modificações dos hábitos alimentares, possivelmente influenciadas pelas mudanças na industrialização de alimentos e na evolução da sociedade urbana no Brasil, com uma forte presença de produtos industrializados, evidenciada no consumo dos produtos dietéticos, doces e açúcares, conservas de carnes e embutidos, lanches e outros produtos industrializados.

Observando-se os resultados demonstrados na Tabela 4.2 pode-se constatar que a prevalência de consumo diário de alimentos estimada através do registro retrospectivo foi bastante similar à prevalência com que tais alimentos foram citados no registro de base. Os alimentos listados no registro

de base englobam 51 (63%) dos itens incluídos no QFCA, sendo 78,5% dos que são computados para consumo de energia e nutrientes. Estes resultados mostram que o QFCA retrospectivo possibilita descrever o consumo alimentar pregresso do grupo investigado como um todo.

Dwyer e colaboradores (1987) afirmam que em estudos epidemiológicos a estimação precisa do consumo de alimentos não é sempre necessária. Uma descrição válida do consumo do grupo de estudo como um todo, e a correta classificação dos indivíduos em categorias de consumo, são mais importantes, especialmente se o que se pretende é analisar a associação entre dieta e doença. Deste ponto de vista, alguns erros de memória poderiam ser tolerados, por exemplo, omitir alimentos consumidos raramente ou superestimar outros consumidos freqüentemente. Desta maneira, os erros de classificação seriam pequenos e os resultados válidos para estimar riscos relativos.

Em estudos de validação freqüentemente são obtidos coeficientes de correlações moderados, variando entre 0,4-0,7, Block (1994), entretanto, assinala que essas correlações encontram-se na mesma faixa de variação que as encontradas para diversas medidas fisiológicas, como por exemplo, a pressão sangüínea, o colesterol sérico, o sódio urinário e a gordura corporal. Por outro lado, Willett (1998) considera que o limite razoável para coeficientes de correlação é 0,40 e que valores mais elevados foram observados em estudos cujo intervalo entre o registro de base e a entrevista eram menores que 10 anos. Assinale-se que o coeficiente de correlação expressa a adequação do método de base para representar o consumo usual (que é o que o QFCA retrospectivo pretende estimar), sendo uma função direta da variabilidade inter-individual, uma vez que se trata de um estimador relacionado com a classificação das medidas.

A estimativa da relação entre os dois relatos dada pelos coeficientes de correlação neste trabalho, foram maiores que 0,40 para consumo de energia, colesterol, vitamina C e lipídios. Além das limitações citadas, o reduzido número de observações e a fragilidade dos dados de base, há que se considerar que os valores dos coeficientes de correlação obtidos, como em outros estudos da mesma natureza, refletem apenas fragmentos momentâneos do consumo pregresso e não o consumo usual, que seria a medida idealmente correlacionada ao QFCA. Se as correlações fossem feitas com o consumo

usual, provavelmente, seriam maiores.

Por outro lado, para nutrientes que são encontrados num universo mais limitado de alimentos, como a vitamina A, é mais difícil obter-se correlações aceitáveis devido à variação intra-individual, ou seja, a variabilidade do consumo dia-a-dia, que não pode ser estimada quando se utiliza apenas um recordatório de 24 horas, daí a obtenção de resultados mais frágeis quando se considerou o consumo de vitamina A.

Outros estudos analisaram a validade de relatos de dieta pregressa, muitos dos quais investigando maior número de indivíduos e com intervalos de tempo desde o registro de base, eventualmente, menores do que o verificado nesta pesquisa. Os coeficientes de correlação aqui obtidos não apresentaram fortes discrepâncias em relação a esses estudos. Por exemplo, Wilkens e colaboradores (1992) observaram coeficientes de correlação que variaram entre 0,25 e 0,44 quando analisaram a concordância entre a ingestão de nutrientes estimada através de relato retrospectivo de consumo alimentar utilizando o mesmo QFCA aplicado no registro de base, em casos com câncer (n=131) e controles (n=413) com um intervalo médio de 7,3 anos.

Rohan e Potter (1984) estimaram coeficientes de correlação que variavam entre 0,25 (proteínas) e 0,87 (álcool), num estudo que envolveu 136 indivíduos e cujo intervalo entre os dois relatos de dieta foi de aproximadamente 3 anos. Willett e colaboradores (1988) observaram coeficientes de correlação que variaram entre 0,38 (vitamina A) e 0,61 (carboidratos), investigando 150 mulheres, utilizando como registro de base dados detalhados de 28 dias de consumo alimentar e com um intervalo de tempo entre as investigações que variou entre 3 e 4 anos. Sobell e colaboradores (1989) estimaram coeficientes de correlação entre 0,45 (cálcio) e 0,75 (ácidos graxos saturados), avaliando os relatos de 216 indivíduos e com um intervalo que variou entre 10 e 15 anos.

Neste trabalho, a estimativa do coeficiente de correlação, comparando-se os relatos de base e o retrospectivo, apresentou magnitudes moderadas, embora significativas, particularmente para energia, lipídios, vitamina C e colesterol.

Dwyer e colaboradores (1989) avaliaram a utilidade de relatos retrospectivos para estimar o consumo progresso real estimando os

coeficientes de regressão medianos, que foram 0,237, 0,115 e 0,120 quando compararam relatos históricos e retrospectivos cujos intervalos de tempo foram 20, 32 e 43-45 anos, respectivamente. Os autores observaram que a maioria desses coeficientes eram significativamente diferentes de zero, enquanto que os obtidos na comparação entre a dieta recente a de base raramente eram significativos. Assim concluíram que embora a memória do consumo alimentar no passado distante seja limitada, o relato retrospectivo prediz o consumo pregresso melhor que a dieta atual ou recente.

Os resultados obtidos no presente trabalho foram moderados porém expressivos e permitem supor que o desempenho do instrumento em teste apresentaria menor variabilidade se fosse observado um maior número de indivíduos e caso se dispusesse de informações mais acuradas no registro de base. Pode-se dizer que os dados refletem mais as limitações impostas pela qualidade dos registros de dieta do que a capacidade do QFCA para obter informações sobre o consumo alimentar pregresso.

A utilidade do QFCA em estudos de desenho caso-controle é reiterada por Byers e colaboradores (1987) que consideraram o relato retrospectivo um estimador mais confiável do consumo de alimentos pregresso do que a dieta recente quando a dieta do passado é um fator de exposição relevante para a avaliação do risco de adoecer.

Neste estudo, o QFCA aplicado demonstrou possibilitar a investigação de padrões alimentares praticados no passado, sendo sua utilização recomendada em estudos retrospectivos sobre dieta e doenças crônicas, se o objetivo é estimar o consumo alimentar pregresso. Particularmente no caso dos estudos epidemiológicos que analisam a associação entre dieta e câncer, nos quais é preciso assegurar a obtenção de informações acuradas da dieta pregressa, tendo em vista o longo período de latência atribuído ao processo de carcinogênese. Assim, os resultados obtidos neste trabalho são encorajadores quanto à utilização deste QFCA como instrumento válido para estimar o consumo alimentar pregresso.

Conclusões

Em estudo de validação de questionário de freqüência do consumo

alimentar progresso realizado com pacientes demandando serviços de atenção nutricional, observou-se concordância elevada entre o relato retrospectivo e o relato de base para diversos itens da dieta comparando-se os relatos de base e retrospectivo de seu consumo específico, decorrido um período igual ou superior a 5 anos entre os dois registros. Embora as cifras elevadas obtidas na concordância possam parcialmente decorrer das características dos entrevistados, potencialmente mais atentos aos aspectos relacionados à dieta que a população em geral. Tais observações fortalecem a opção pelo emprego dos QFCA para se estimar de forma confiável o consumo alimentar progresso.

Em síntese, os resultados obtidos neste trabalho são semelhantes aos observados em outros estudos da mesma natureza e permitem concluir que o instrumento em teste proporcionou informações sobre o consumo alimentar progresso com um nível aceitável de concordância com o registro de base, tomando-se como parâmetro o consumo de energia e nutrientes ou a frequência do consumo de alimentos. Mesmo considerando que tenha havido uma perda importante na amostra inicialmente selecionada, uma vez que as análises que compararam as características dos grupos de indivíduos entrevistados e não-entrevistados não sugerem a possibilidade de tendenciosidades que pudessem alterar a qualidade das informações.

Referências bibliográficas

BAKKUM A, BLOEMBERG B, VAN STAVAREN WA, VERSCHUREN M, WEST CE, 1988. The relative validity of a retrospective estimate of food consumption based on a current dietary history and a food frequency list. *Nutrition and Cancer*; 11:41-53.

BLOCK G, 1994. Improving diet methods, improving epidemiologic methods. *Annals of Epidemiology*; 4:257-8.

BYERS T, MARSHALL J, ANTHONY E, FIEDLER R, ZIELEZNY M, 1987. The reliability of dietary history from the distant past. *American Journal of Epidemiology*; 125:999-1011.

DWYER JT, GARDNER J, HALVORSEN K, KRALL EA, COHEN A, VALADIAN I, 1989. Memory of food intake in the distant past. *American Journal of Epidemiology*; 130:1033-46.

- DWYER JT, KRALL EA, COLEMAN KA, 1987. The problem of memory in nutritional epidemiology research. *Journal of the American Dietetic Association*, 8 (11): 1509-12.
- ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, 1995. Programa de Apoio à Decisão em Nutrição, versão 2.5, São Paulo: Universidade Federal de São Paulo.
- FRIEDENREICH CM, 1994. Improving long-term recall in epidemiologic studies. *Epidemiology*, 5(1): 1-4.
- KUZMA JW, LINDSTED KD, 1990. Determinantes of eight-year diet recall ability. *Epidemiology*, 1(5); 386-91.
- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1990. Reliability of eight-year diet recall in cancer cases and controls. *Epidemiology*, 1(5): 392-401.
- McKEOWN-EYSSEN GE, YEUNG KS, BRIGHT-SEE E, 1986. Assessment of past diet in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, 124:94-103.
- PEREIRA R, KOIFMAN S, 1999. Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progresso. *Revista de Saúde Pública*, 33 (6): 610-21.
- ROHAN TE, POTTER JD, 1984. Retrospective assessment of dietary intake. *American Journal of Epidemiology*, 120:876-87.
- SICHERI R, 1998. *Epidemiologia da obesidade*. Rio de Janeiro: EdUERJ.
- SOBELL J, BLOCK G, KOSLOWE P, TOBIN J, ANDRES R, 1989. Validation of a retrospective questionnaire assessing diet 10-15 years ago. *American Journal of Epidemiology*, 130:173-87.
- SPSS Inc., 1999. Statistical Package for Social Sciences, Versão 10.0.5.
- THOMPSON FE, LAMPHEAR DE, METZNER HL, HAWTHORNE VM, OH MS, 1987. Reproducibility of reports of frequency of food use in the Tecumseh Diet Methodology Study. *American Journal of Epidemiology*, 125:658-71.
- WILKENS LR, HANKIN JH, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, LEE J, 1992. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *American Journal of Epidemiology*, 136:825-35.
- WILLETT W, SAMPSON L, BROWNE ML, STAMPFER MJ, ROSNER B, HENNEKENS CH, et al., 1988 The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. *American Journal of Epidemiology*, 127:188-99.
- WILLETT W, 1988. *Nutritional epidemiology*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press.

Tabela 4.1: Padrão de alimentação atual do grupo investigado: frequência diária de consumo de grupos alimentares

Grupos de alimentos	Frequência diária de consumo	
	média	erro-padrão
Hortaliças	4,37	0,39
Cereais	3,79	0,28
Óleos e gorduras	3,09	0,25
Ovos, leite e derivados	2,87	0,28
Produtos dietéticos	2,59	0,27
Bebidas com cafeína	2,16	0,21
Frutas	1,92	0,20
Doces e açúcares	1,59	0,28
Carnes	1,22	0,10
Leguminosas	0,83	0,14
Lanches	0,55	0,09
Raízes e tubérculos	0,54	0,06
Produtos industrializados	0,48	0,08
Conservas de carnes e embutidos	0,45	0,06
Bebidas alcoólicas	0,15	0,03

Tabela 4.2: Comparação entre o consumo de alimentos referido no registro de base e no relato retrospectivo

itens	registro de base ⁽¹⁾		relato retrospectivo ⁽²⁾		diferença ⁽³⁾	kappa (p valor)
	n	%	n	%		
hortaliças	35	87,5	35	87,5	0,0	0,31 (p=0,05)
mel	2	5,0	2	5,0	0,0	0,47 (p=0,003)
bolo	1	2,5	1	2,5	0,0	NS***
pipoca	1	2,5	1	2,5	0,0	NS
salgadinho*	6	15,0	7	17,5	-2,5	0,36 (p = 0,02)
batata frita	2	5,0	3	7,5	-2,5	0,36 (p=0,02)
arroz	32	80,0	31	77,5	+2,5	NS
frango	5	12,5	4	10,0	+2,5	NS
mate*	4	10,0	6	15,0	-5,0	NS
iogurte	3	7,5	5	12,5	-5,0	0,72 (p<0,0001)
ovo	1	2,5	3	7,5	-5,0	NS
pizza	1	2,5	3	7,5	-5,0	NS
biscoito	18	45,0	16	40,0	+5,0	NS
manteiga	11	27,5	9	22,5	+5,0	0,33 (p = 0,03)
batata	6	15,0	4	10,0	+5,0	NS
pão	29	72,5	32	80,0	-7,5	NS
achocolatado	3	7,5	6	15,0	-7,5	0,63 (p <0,0001)
macarrão	1	2,5	4	10,0	-7,5	NS
presunto	1	2,5	4	10,0	-7,5	NS
leite	24	60,0	28	70,0	-10,0	0,67 (p <0,0001)
hambúrguer*	2	5,0	6	15,0	-10,0	0,46 (p = 0,001)
feijão	26	65,0	22	55,0	+10,0	NS
queijo	20	50,0	25	62,5	-12,5	NS
peixe	5	12,5	10	25,0	-12,5	NS
salsicha*	1	2,5	6	15,0	-12,5	0,25 (p = 0,02)
doces, balas, chocolates	14	35,0	9	22,5	+12,5	NS
café	23	57,5	29	72,5	-15,0	0,46 (p=0,002)
requeijão	3	7,5	10	25,0	-17,5	0,40 (p = 0,002)
refrigerante	6	15,0	17	42,5	-27,5	0,27 (p=0,03)
frutas	36	90,0	25	62,5	+27,5	NS
margarina	3	7,5	18	45,0	-37,5	NS
carne	32	80,0	14	35,0	+45,0	NS

⁽¹⁾ prevalência da referência ao alimento no registro de base

⁽²⁾ prevalência da referência ao consumo diário do alimento no relato retrospectivo

⁽³⁾ valor da diferença entre a prevalência de referência ao alimento no registro de base e a prevalência de referência ao consumo diário do mesmo alimento no relato retrospectivo

* relataram consumir pelo menos 2-4 vezes por semana

***NS = não significativo

Tabela 4.3: Coeficientes de correlação linear e intervalos de confiança entre o consumo de nutrientes selecionados no consumo alimentar de base e no relato retrospectivo

	Coeficiente de correlação	Intervalo de confiança**	Coeficiente de correlação ajustado para o consumo de energia	Intervalo de confiança
energia	0,47 ^a	0,18-0,68	-	-
proteínas	0,26	-0,06-0,53	0,35	0,04-0,60
lipídios	0,40 ^a	0,10-0,63	0,42	0,12-0,65
carboidratos	0,33 ^b	0,03-0,58	0,36	0,05-0,60
vitamina C	0,45 ^a	0,16-0,67	0,45	0,16-0,67
vitamina A*	0,29 ^c	-0,02-0,55	0,26	-0,05-0,53
colesterol*	0,47 ^a	0,18-0,68	0,39	0,09-0,63

* transformados em logaritmos

** 95% de confiabilidade

^a $p \leq 0,01$

^b $p = 0,03$

^c $p = 0,07$

Tabela 4.4: Comparação entre o grupo entrevistado e o grupo não entrevistado*

	Grupo entrevistado (n=40)	Grupo não entrevistado (n=50)
sexo (n, %)		
homens	13 (32,5%)	23 (46,0%)
mulheres	27 (67,5%)	27 (54,0%)
idade (média e desvio-padrão, em anos)	26,5 (8,2)	27,2 (7,7)
Índice de Massa Corporal (média e desvio-padrão, em kg/m ²)	24,4 (6,0)	25,3 (5,2)
consumo de energia e macronutrientes (média, desvio-padrão)		
Energia (kcal)	1.618,6 (481,6)	1.750,3 (541,3)
Proteínas (g)	77,5 (23,6)	79,9 (25,3)
% da energia total	19,1	18,2
Lipídios	59,2 (23,7)	60,0 (23,3)
% da energia total	32,9	30,8
Carboidratos	208,9 (64,4)	225,0 (76,0)
% da energia total	51,6	51,4

* as informações desta tabela referem-se aos dados do registro de base

Tabela 4.5: Padrão alimentar de indivíduos entrevistados e não-entrevistados: prevalência da referência aos alimentos no registro de base

alimentos	entrevistados (n=40) %	não-entrevistados (n=50) %	diferença (valor absoluto)
manteiga	27,5	28,0	0,5
iogurte	7,5	8,0	0,5
pipoca, pizza	2,5	2,0	0,5
carne	80,0	82,0	2,0
queijo	50,0	48,0	2,0
salgadinho	15,0	18,0	3,0
hambúrguer	5,0	2,0	3,0
pão	72,5	76,0	3,5
frango	12,5	16,0	3,5
margarina	7,5	4,0	3,5
bolo	2,5	6,0	3,5
arroz	80,0	84,0	4,0
peixe	12,5	8,0	4,5
requeijão	7,5	12,0	4,5
batata	15,0	10,0	5,0
café	57,5	52,0	5,5
ovo	2,5	8,0	5,5
presunto	2,5	8,0	5,5
mate	10,0	4,0	6,0
batata frita	5,0	12,0	7,0
macarrão	2,5	14,0	11,5
feijão	65,0	78,0	13,0
leite	60,0	46,0	14,0
biscoito	45,0	30,0	15,0
hortaliças	87,5	72,0	15,5
refrigerante	15,0	38,0	23,0
frutas	90,0	60,0	30,0

Anexo 4.1: Itens alimentares incluídos nos grupos de alimentos:

CEREAIS: arroz, macarrão, milho, angu, pão, biscoitos, bolo

LEGUMINOSAS: feijão, ervilhas, lentilhas, grão de bico

RAÍZES E TUBÉRCULOS: aipim, batata, farinha de mandioca, inhame, batata-doce

HORTALIÇAS: cebola, cenoura, couve, abóbora, alho, pimentão, repolho, tomate

FRUTAS: banana, laranja, maçã, mamão

LEITE E OVOS: leite, iogurte, queijo, requeijão, ovos

ÓLEOS E GORDURAS: manteiga, margarina, maionese, azeite, óleo vegetal, banha de porco, gordura de coco

CARNES: carne de boi, frango, carne de porco, peixe.

CONSERVAS DE CARNE E EMBUTIDOS: bacon, conserva de carne (por exemplo: patê), carnes salgadas (por exemplo: lombo, carne seca), presunto, lingüiça, salsicha, peixe enlatado (atum, sardinha)

DOCES E AÇÚCARES: açúcar, balas, caramelos, mel, pudim, doce de leite, refrigerantes, sorvete, achocolatados, chocolate em barra, bombom

LANCHES: batata frita, hambúrguer, pipoca, pizza, salgadinhos

BEBIDAS COM CAFEÍNA: café, chá, mate

BEBIDAS ALCOÓLICAS: cerveja, vinho, cachaça

PRODUTOS INDUSTRIALIZADOS: mostarda, ketchup, macarrão instantâneo, molho shoyo, legumes enlatados, frutas enlatadas, feijoada em lata

PRODUTOS DIETÉTICOS: adoçante, refrigerante diet, geléia diet

ARTIGO 4

**Fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos:
estudo-piloto de uma investigação de desenho caso-
controle no Rio de Janeiro, Brasil**

5. Artigo 4: Fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: estudo-piloto de uma investigação de desenho caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil

Dietary factors and brain tumors in adults: pilot study of case-control design investigation in Rio de Janeiro, Brazil

Rosângela Alves Pereira, Gina Torres Rego Monteiro⁹ e Sérgio Koifman

SIGLAS UTILIZADAS NESTE ARTIGO:

TC = tumor de cérebro; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança;

Resumo: São apresentados os resultados do estudo-piloto de uma investigação de desenho caso-controle sobre os fatores ambientais associados aos tumores primários de cérebro em adultos, realizada na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil. Foram investigados 64 casos e 77 controles com idades entre 30 e 65 anos, internados em hospitais dessa Região Metropolitana. Utilizou-se o questionário de frequência do consumo de alimentos para investigar o padrão de alimentação na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico. Estimou-se o risco de desenvolvimento de tumor de cérebro considerando os fatores da dieta utilizando-se análise univariada, estratificada e de regressão logística não condicional, estimando-se a razão de chances (“*odds ratio*”) e o intervalo de confiança com 95% de confiabilidade. Observou-se redução do risco de desenvolver tumores de cérebro mediante o consumo da gordura aparente da carne e da pele do frango no ano anterior ao

⁹ Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz

diagnóstico. O aumento do risco foi associado ao consumo de produtos industrializados na adolescência (OR=2,13; IC=0,64-7,13) e de colesterol no ano anterior ao diagnóstico (OR=3,11, IC=1,09-8,84), mesmo em análises ajustadas para o histórico de casos de câncer na família e o consumo total de energia. Os resultados obtidos sugerem que os fatores da dieta podem ter um papel relevante na gênese de tumores de cérebro e impõem a necessidade da continuidade do estudo para uma averiguação mais completa do seu efeito e dos possíveis fatores de confusão envolvidos. Futuramente, com a ampliação da casuística analisada, será recomendável a análise em separado por tipos histológicos.

Palavras-chave: tumor de cérebro, epidemiologia do câncer, estudo caso-controle, consumo de alimentos, dieta progressa

Abstract: *This paper presents preliminary results on diet profiles obtained in a pilot study of a hospital-based case-control study in progress on environmental risk factors associated to primary brain cancer in adults in Rio de Janeiro Metropolitan Area, Brazil. A food frequency questionnaire was used to assess food intake during adolescence and in the year before hospitalization of 64 cases and 77 controls with ages ranging between 30-65 yr. old. The risk of diet items on brain cancer was ascertained by stratified analysis and by unconditional logistic regression procedures. A decline on brain cancer risk associated to fat meat and chicken skin intake one year previously to diagnosis was observed. Industrialized food intake during adolescence (OR=2.13, 95% CI=0,64-7,13) and high level of cholesterol intake in the year before diagnosis (OR=3,11, CI=1,09-8,84) were associated with increased brain cancer risk, even after adjustment for total energy intake and familial history of cancer. The results suggest that some diet factors could play a role in brain cancer carcinogenesis. After new cases enrollment further evaluation of associations with specific histologic group of brain tumor will be recommended*

Key words: *brain tumor, cancer epidemiology, case-control study, food intake, remote diet, food frequency questionnaire*

Introdução

Tumores de cérebro são importantes por causa do aparente aumento secular nos seus coeficientes de incidência e por serem neoplasias com reduzidas taxas de sobrevivência, além de serem a segunda doença neurológica que mais causa mortes, sendo superados apenas pelo acidente vascular cerebral (Preston-Martin, 1989; Polednak & Flannery, 1994; Inskip et al., 1995).

No Brasil, os dados indicam que houve um incremento nas taxas de mortalidade em faixas etárias da vida adulta, particularmente entre a população com mais de 50 anos de idade. Entre 1980 e 1995, as taxas de mortalidade para indivíduos entre 50 e 59 anos de idade passaram de 4,5 para 7,3 por 100.000 habitantes, representando uma elevação de 62,0%. Entre os indivíduos com idades entre 60-69 anos de idade o incremento foi da ordem de 84,4%, passando de 6,4 para 11,8 por 100.000 habitantes, no período considerado (MS, DATASUS, 1998).

Há bastante controvérsia sobre o aumento da incidência dos tumores de cérebro nas últimas décadas. Para alguns, é bastante provável que o aumento nas taxas de incidência desses tumores seja devido à introdução de procedimentos diagnósticos mais precisos e menos invasivos, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (Legler et al., 1999). Outros autores sustentam que existem evidências de que neurocarcinógenos introduzidos no ambiente em décadas recentes estejam relacionados com o incremento nas taxas de neoplasias de cérebro (Schechter, 1999) ou, ainda, que este seja o resultado de uma combinação de fatores (Modan et al., 1992).

Preston-Martin & Mack (1996) assinalam que estas questões e o progresso observado em estudos epidemiológicos e de genética molecular levaram a um aumento da atenção sobre estes tumores, que há até poucos anos quase não eram investigados. Apesar desse crescente interesse, ainda se conhece relativamente pouco sobre a etiologia desses tumores. Síndromes congênitas que predis põem ao desenvolvimento de neoplasias de cérebro estão presentes em menos de 5% dos casos; por outro lado, dentre os fatores ambientais, apenas a radiação ionizante em altas doses está claramente identificada como um dos fatores que podem levar ao aparecimento de tumores de cérebro. Inúmeros outros agentes físicos, químicos e biológicos estão sob a

suspeita de serem fatores de risco para tumores cerebrais, mas nenhum foi ainda definido como etiologicamente relevante.

A partir de 1986 começaram a ser publicados estudos que investigam o papel dos fatores da dieta no aparecimento de tumores de cérebro. A maioria desses estudos baseia-se na hipótese de que o consumo de compostos N-nitroso e seus precursores, nitritos e nitratos, aumentaria o risco de tumores cerebrais. Pereira e Koifman (não publicado) observaram que os estudos que analisaram a associação de fatores da dieta e tumores de cérebro revelaram associações moderadas entre o consumo de alimentos ricos em compostos N-nitroso e o consumo reduzido de frutas e vegetais com aquela neoplasia, relações estas com reconhecida plausibilidade biológica. O estabelecimento de relações causais entre o padrão de dieta e os tumores de cérebro no adulto pode ter sido atenuado por particularidades metodológicas inerentes às investigações sobre a epidemiologia do câncer, tais como, a indefinição do período de latência e a utilização de informantes substitutos.

Entre o final dos anos 80 e o início da década de 90, o IARC (*International Agency for Research on Cancer*, vinculada à Organização Mundial da Saúde) coordenou uma série de estudos multicêntricos internacionais sobre a epidemiologia do câncer de cérebro em crianças e adultos separadamente (Giles et al., 1994). Tomando por base o protocolo utilizado nessas investigações, desenvolve-se atualmente na Região Metropolitana do Rio de Janeiro um estudo exploratório de desenho caso-controle, de base hospitalar, com o objetivo de determinar a magnitude da associação entre fatores de risco ambientais selecionados e os tumores de cérebro na vida adulta.

Este trabalho apresenta os resultados obtidos no estudo-piloto dessa investigação. Este estudo inicial permitiu o aperfeiçoamento do instrumento de coleta de dados e da sistemática empregada para a sua realização e, ainda, levou à elaboração dos métodos de computação e análise que serão aplicados aos dados.

Material e métodos

No levantamento dos dados, que ocorreu entre abril de 1999 e junho de 2000, foram aplicados os cuidados éticos indicados na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que fixa as “Diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos” (MS, FIOCRUZ, 1998) e o projeto de pesquisa foi submetido às Comissões de Ética em Pesquisa das instituições onde o estudo se desenvolveu.

Os critérios de inclusão dos casos previam a seleção de indivíduos com idades entre 30 e 65 anos, residentes na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, internados em hospitais específicos¹⁰ da mesma região com diagnóstico de tumor primário de cérebro a partir de janeiro de 1999. Os controles foram selecionados entre indivíduos internados nos mesmos hospitais, do mesmo sexo e frequência de idade, tendo sido excluídos os que tinham diagnóstico de câncer, apresentavam nosologias associadas com dieta (por exemplo: diabetes, gota, doença cardiovascular, doenças do trato gastrointestinal, obesidade, doenças renais, hepáticas, entre outras) ou sintomas relacionados com tumores de cérebro (por exemplo, convulsões e distúrbios neurológicos).

No período foram realizadas 171 entrevistas, sendo 81 casos e 90 controles. Dos casos entrevistados, 6 foram excluídos devido à não confirmação do diagnóstico de tumor cerebral, 11 foram eliminados ou por não terem completado as informações sobre dieta ou por terem fornecido informações que redundaram em consumo calórico menor que 500 kcal ou maior que 5000 kcal, considerados como limites mínimo e máximo aceitáveis de consumo calórico. Dos controles entrevistados, 4 não foram incluídos por terem sido internados por complicações do diabetes ou gota (doenças cujo tratamento e controle necessita de modificação dos hábitos de alimentação) e 9 por não terem informado sobre o consumo de alimentos ou por que apresentaram consumo de energia fora dos limites considerados neste estudo.

Os 64 casos analisados foram diagnosticados como: meningioma (n=26); tumor de cérebro/processo expansivo (n=21); astrocitoma, glioma,

¹⁰ Hospital Municipal Souza Aguiar, Hospital Municipal Salgado Filho, Hospital dos Servidores do Estado, Santa Casa de Misericórdia do Rio De Janeiro, HU-UFRJ – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,

glioblastoma, meduloblastoma e oligodendroglioma (n=9); tumor de hipófise (n=5); neuroma (n=2) e pinealoma (n=1).

Os 77 controles incluídos nesta análise eram provenientes, majoritariamente, das clínicas de Ortopedia (n=33), Cirurgia Geral (n=14) e Ginecologia (n=13); os demais (n=17) internaram-se em serviços diversos como Gastroenterologia, Pneumologia, Urologia e Neurocirurgia.

Para a obtenção dos dados foi realizada uma entrevista com casos e controles, utilizando-se um questionário validado pelo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) contendo questões sobre a exposição a fatores de risco diversos como campos eletromagnéticos, exposições ocupacionais, radiação ionizante; defensivos agrícolas, animais, uso de tabaco, álcool, drogas psicoativas, e medicamentos, antecedentes familiares relacionados ao câncer; história de traumatismo craniano e os padrões de alimentação entre os 13 e os 20 anos de idade e no ano anterior ao diagnóstico.

As informações sobre o hábitos alimentares foram obtidas através de um questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) qualitativo, elaborado para a descrever a dieta usual na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, que incluía 81 itens alimentares e as seguintes opções de frequência do consumo: mais de três vezes ao dia, 2-3 vezes ao dia, 1 vez por dia, 5-6 vezes por semana; 2-4 vezes por semana; 1 vez por semana; 1-3 vezes por mês; raramente ou nunca.

O QFCA aplicado baseou-se no instrumento utilizado na pesquisa Nutrição e Saúde no Rio de Janeiro, o qual foi validado para essa população (Sichieri, 1998). A lista do questionário original era composta por 80 itens alimentares; no QFCA utilizado nesta pesquisa foram acrescentados 21 itens associados ao desenvolvimento de câncer, particularmente fontes de compostos N-nitroso (presunto, carne salgada, carne em conserva, por exemplo) e outros itens como churrasco e produtos industrializados. Tendo em vista que as análises realizadas com o QFCA original superestimavam o consumo de frutas e de vitamina C (Sichieri, 1998) não foi incluída a totalidade das frutas e hortaliças da lista original, mantendo-se aquelas mais comumente

usadas em nosso meio e as relacionadas com fatores de proteção para câncer (aipim, batata, inhame, batata-doce, couve, repolho, abóbora, cenoura, tomate, cebola, alho, pimentão, banana, maçã, laranja, tangerina, mamão). Aos entrevistados, foi solicitado que informassem sobre a frequência usual com que consumiam cada item da lista na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, nesta ordem.

A utilização do QFCA para a obtenção de dados sobre o consumo de alimentos na adolescência foi validada através de um estudo paralelo (Pereira et al., não publicado), onde se constatou que esse instrumento é capaz de proporcionar informações sobre o consumo alimentar pregresso com um nível aceitável de concordância tanto para a ingestão de energia e nutrientes como para o padrão de alimentação, tendo sido obtidos coeficientes de correlação variando entre 0,26 e 0,47, semelhantes aos observados em outros estudos da mesma natureza (Wilkins et al., 1992).

Solicitou-se aos entrevistados que avaliassem as alterações de sua alimentação contrastando a época de sua adolescência e a alimentação no ano anterior ao diagnóstico: se havia “mudado muito” ou se “mudou pouco” e que informassem que tipo de mudanças ocorreram. A avaliação quanto às eventuais mudanças no padrão de alimentação foi subjetiva, dependendo da percepção dos entrevistados.

Foi inquirida, ainda, a utilização de complementos alimentares (vitaminas e minerais) na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico; e o padrão de consumo recente relacionado com saladas, frutas, gordura aparente da carne, pele do frango, manteiga, azeite de oliva e produtos “diet” utilizados em dietas para emagrecimento.

Estimou-se o consumo de energia, nutrientes e álcool utilizando-se as porções médias usuais e a tabela de composição de alimentos (Anexo) do *software “Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição”, v. 2.5* (EPM, 1995). O conteúdo de nitritos e nitratos foi obtido em publicações que disponibilizaram estas informações para alguns itens alimentares (MAFF-UK, 1998; Miller et al., 1984; Howe et al., 1986). Foi elaborado um programa para a análise do consumo de alimentos em SPSS versão 10.0.5 (SPSS, 1999).

Na análise dos dados foram estimadas as médias e os erros-padrão do consumo de energia, nutrientes, álcool, nitritos, nitratos e da frequência do

consumo de grupos de alimentos (Anexo 5.1) na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, para casos e controles, bem como os respectivos erros-padrão das médias; além disso desenvolveu-se teste T para amostras independentes, considerando variâncias não semelhantes, para testar se as diferenças entre as médias eram estatisticamente significativas.

Casos e controles foram classificados segundo os tercís de consumo de energia, nutrientes, álcool, nitritos, nitratos e frequência do consumo de grupos de alimentos, baseando-se na distribuição do consumo na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico entre os controles. Estas variáveis foram tratadas como dicotômicas, sendo a categoria de referência o consumo observado no primeiro tercil e a categoria de risco o consumo observado conjuntamente nos tercís 2 e 3.

Estimaram-se as razões de chance ou “*odds ratio*” (OR) e os respectivos limites de confiança (com 95% de confiabilidade) para o consumo de energia, nutrientes, álcool, nitritos e nitratos e grupos de alimentos, para o consumo na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico. Foram estimadas, ainda, as OR considerando a utilização de suplementos alimentares por, no mínimo, 1 mês na adolescência e no período anterior ao diagnóstico, o uso de produtos dietéticos por período maior que 1 mês em qualquer época da vida e a referência ao consumo frequente de saladas, frutas, gordura aparente da carne e pele do frango no ano anterior ao diagnóstico.

Desenvolveu-se a análise de regressão logística não condicional para os itens que mostraram associação com o desenvolvimento de tumores de cérebro. Foram incluídas como co-variáveis o relato de casos de câncer na família e o consumo total de energia.

O consumo total de energia foi incluído nos modelos de regressão logística com a finalidade de ajustar as variações observadas no item avaliado para esta variável, pois quando se avalia o efeito de fatores da dieta no desenvolvimento de doenças deve-se ter uma atenção especial com o consumo energético total, por que: (a) o consumo de energia *per se* pode ser um dos determinantes da doença e (b) as diferenças individuais no consumo energético produzem variações na ingestão de nutrientes e outros componentes da dieta, que, quase sempre, são positivamente correlacionados com a ingestão global de energia. Dessa maneira, o nível de consumo de

energia pode ser um fator de confusão quando se analisa o efeito de aspectos específicos da dieta (Willett & Stampfer, 1998).

Resultados

A média de idade dos casos investigados foi de 45,5 anos ($\pm 9,3$) e dos controles 46,6 ($\pm 10,1$). Entre estes havia uma maior proporção de indivíduos divorciados ou viúvos (20,8% *versus* 9,4% entre os casos) e de indivíduos com maior nível de escolaridade (35,1% com pelo menos o 1º grau completo *versus* 29,7% entre os casos).

Mudanças na dieta entre o período da adolescência e o ano anterior ao diagnóstico foram relatadas em maior proporção entre controles do que entre casos, 54,5% e 32,8% respectivamente. O risco de tumores de cérebro associado às mudanças na dieta indicou que este comportamento foi protetor para o desenvolvimento da doença (OR=0,42; IC=0,21-0,85), mesmo quando a amostra foi estratificada para os que tiveram e os que não tiveram casos de câncer na família (OR=0,56; IC=0,26-1,22) (Tabela 5.1).

Não foram observadas diferenças expressivas no consumo freqüente de saladas e frutas no ano anterior ao diagnóstico de casos e de controles. Uma maior proporção de controles relatou consumir freqüentemente a gordura aparente da carne e a pele do frango no ano anterior ao diagnóstico (respectivamente 37,7% e 33,8%, entre os controles e 23,4% e 17,2%, entre os casos). Dos casos investigados, 53,1% (n=34) referiram nunca utilizar a gordura aparente da carne ou a pele do frango, enquanto que 35,1% (n=27) dos controles referiram que não fazem uso desses itens. O consumo da gordura aparente da carne e da pele do frango apresentou associação inversa com o risco de desenvolver tumores de cérebro, inclusive quando se estratificou a amostra segundo o relato de casos de câncer na família (Tabela 5.1).

O uso de produtos dietéticos continuamente por pelo menos 1 mês em qualquer período da vida foi observado em 29,7% (n=19) dos casos e em 19,5% (n=15) dos controles. Embora não tenha apresentado significância estatística, as *odds ratio* estimadas entre tumores de cérebro e uso de produtos

dietéticos indicaram aumento do risco. Quando este fator foi analisado na amostra estratificada por histórico de casos de câncer na família; as estimativas das OR nos estratos (com e sem história de casos de câncer na família) indicaram a possibilidade de interação entre estes fatores pois a OR entre os indivíduos que não têm história de câncer na família foi 0,78 (IC=0,29-2,15) e entre os que têm casos de câncer na família a OR foi 3,54 (IC=0,59-21,24) (χ^2 para avaliar a interação = 2,07; p-valor=0,15) (Tabela 1).

O uso de suplementos vitamínicos, de forma contínua, por no mínimo 1 mês na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, também, foi mais freqüente entre os controles (32,5% e 31,2%) do que entre os casos (25,0% e 20,3%, respectivamente), enquanto que as OR associadas a estes fatores indicaram proteção para tumores de cérebro, especialmente em relação ao uso de suplementos no ano anterior ao diagnóstico (Tabela 5.1).

Embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas, em média, os casos tiveram, na adolescência, consumos menores de energia do que os controles (Figura 5.1) e tiveram, também, consumos médios menores de nutrientes, nitritos, nitratos e grupos de alimentos, exceto no caso do álcool e vitamina E total. O consumo bruto de colesterol foi praticamente igual entre os dois grupos no período da adolescência, o que revela um consumo relativo ao consumo energético total diferenciado: controles consumiam 134,5 mg de colesterol por 1.000 kcal e os casos 146,2 mg de colesterol por 1.000 kcal. Assinale-se que a freqüência média de ingestão de óleos e gorduras, bebidas com cafeína, bebidas alcoólicas, produtos industrializados e produtos dietéticos na adolescência foi discretamente mais elevada entre os casos (Tabela 5.2).

Não se observaram diferenças significativas no consumo alimentar de casos e controles no ano anterior ao diagnóstico, sendo a ingestão total de energia semelhante entre os dois grupos (Figura 5.1); entretanto, os casos tiveram consumos médios mais elevados para álcool, alfa-tocoferol e vitamina E total, colesterol, nitratos e nitritos. No ano anterior ao diagnóstico, os casos consumiram com maior freqüência hortaliças, óleos e gorduras, bebidas alcoólicas, produtos industrializados e produtos dietéticos; tendo consumido raízes e tubérculos e peixe fresco com menor freqüência que os controles (Tabela 5.3).

A estimação do risco de tumor de cérebro associado ao consumo dietético na adolescência, através das *odds ratio* (OR) tendo como referência o tercil 1 e como categoria de risco o consumo conjunto dos tercis 2 e 3, revelou aumento do risco para consumo de produtos industrializados (OR=1,85; IC=1,59-2,16). Associações não significativas foram observadas para colesterol (OR=1,30; IC=0,63-2,68) e óleos e gorduras (OR=1,47; IC=0,70-3,14). A análise do risco de tumor de cérebro associado ao consumo de alimentos no ano anterior ao diagnóstico revelou a elevação do risco mediante o consumo de colesterol (OR=2,46; IC=1,10-5,48) (Tabela 5.4).

Na análise de regressão logística não condicional os modelos que melhor demonstraram o efeito da dieta sobre o desenvolvimento de tumores de cérebro foram os que incluíram a frequência do consumo de produtos industrializados na adolescência e o consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico. Observou-se associação entre a frequência do consumo de produtos industrializados na adolescência, considerada como variável contínua, com o desenvolvimento de tumores de cérebro, particularmente após o ajuste por consumo de energia e por história familiar de câncer (OR = 2,13; IC=0,64-7,13) (Tabela 5.5).

O consumo do colesterol no ano anterior ao diagnóstico, considerado como variável dicotômica (consumo baixo: consumo diário menor que 180 mg de colesterol; consumo elevado: maior que 180 mg de colesterol por dia) mostrou associação com o desenvolvimento de tumores de cérebro, inclusive no modelo de regressão logística ajustado pelo consumo de energia (no mesmo período) e relato de casos de câncer na família (OR = 3,11; IC=1,09-8,84) (Tabela 5.5).

Testou-se um modelo que incluiu o consumo de produtos industrializados na adolescência e o consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico. Após o ajuste da estimativa para histórico de câncer na família, consumo de energia na adolescência e consumo de energia no ano anterior ao diagnóstico, observou-se uma OR de 2,07 (IC=0,69-6,39) para consumo de produtos industrializados na adolescência e de 3,60 (IC=1,22-10,63) para o consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico, embora tenha sido observada significância estatística apenas para o consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico (Tabela 5.5).

Discussão

São diversas as fontes de tendenciosidades que podem influenciar os resultados de estudos sobre dieta e câncer, dentre os mais freqüentemente citados estão o viés de memória e os erros de classificação diferencial daí derivados. O desenho deste estudo procurou minimizá-los pela inclusão de casos incidentes e de controles clínicos, bem como através do treinamento e padronização dos entrevistadores.

Uma outra questão que emerge neste tipo de estudo é que a definição do período etiologicamente relevante para o processo de carcinogênese não é conhecido, principalmente em se tratando de exposições alimentares. Em geral, estudos sobre dieta e câncer estimam o consumo de alimentos no período imediatamente anterior ao diagnóstico; entretanto, existe a possibilidade de que a dieta praticada nesse período não reflita os padrões alimentares de épocas mais precoces, quando se supõe que a dieta poderia ter papel na fase de indução dos tumores. Neste estudo procurou-se estimar o consumo na adolescência, tendo sido validado o questionário empregado para a obtenção dessas informações.

Um outro aspecto que pode dar origem a tendenciosidades na estimação do risco de desenvolver tumores de cérebro devido a fatores da dieta, relaciona-se com o cômputo do consumo de nutrientes: quando não se dispõe do relato do tamanho da porção, presume-se que todos tenham consumido porções médias. Isto proporciona erros de classificação não diferenciais mas também reduz a capacidade de detectar diferenças.

Outro ponto a ser assinalado é que a estimativa do consumo de nitritos e nitratos, que se baseou em dados de outros países do conteúdo destas substâncias nos alimentos, e que, em alguns casos, são referentes a categorias gerais de alimentos (por exemplo: cereais, folhas verdes etc.) e são, possivelmente, diferenciados dos produtos encontrados em nosso país. Lee e colaboradores (1997) apontam que a quantificação da exposição aos compostos N-nitroso é ainda muito complexa e dificilmente pode ser feita com acurácia em estudos observacionais. Por isso neste estudo optou-se por dar maior importância à classificação relativa em detrimento do consumo absoluto de energia, nutrientes, álcool, nitritos e nitratos.

A classificação correta dos tipos histológicos e a análise em separado para tumores malignos e benignos é um outro ponto que deve ser abordado nos estudos de tumores de cérebro; nesta análise, entretanto, não se aplicou este procedimento, por que o número de casos era insuficiente para operacionalizá-la.

Embora estes sejam resultados preliminares referentes a um número limitado de casos obtidos em um estudo-piloto, os dados apresentados fornecem evidências de que a dieta, possivelmente, tenha uma influência moderada sobre a carcinogênese de tumores de cérebro, observação esta em concordância com outros estudos da mesma natureza. Burch e colaboradores (1987), Mills e colaboradores (1989), Preston-Martin e Mack (1991), Boeing e colaboradores (1993), Giles e colaboradores (1994), Lee e colaboradores (1997) e Blowers e colaboradores (1997) observaram que o consumo de vegetais conferia proteção para tumores de cérebro. Outros autores relataram associação entre o consumo de proteínas, gorduras e colesterol e o desenvolvimento de tumores de cérebro (Boeing et al., 1993; Giles et al., 1994; Blowers et al., 1997; Kaplan et al., 1997). Burch e colaboradores (1987) e Hu e colaboradores (1999) observaram aumento do risco de tumores de cérebro associado com a ingestão de bebidas alcoólicas.

Os controles relataram ter efetuado mais mudanças na dieta desde a adolescência até o ano anterior ao diagnóstico do que os casos. Lindsted e Kuzma (1990) avaliaram a capacidade de relatar dieta pregressa de casos de câncer e controles, e observaram que os controles alteraram os hábitos alimentares com maior frequência do que os casos, e este comportamento, provavelmente, influenciou a capacidade de recordar com maior fidedignidade o consumo alimentar praticado no passado no grupo dos controles.

Os casos estudados tiveram, na adolescência, um menor consumo energético que os controles, sendo, entretanto, proporcionalmente maior o consumo de colesterol. No ano anterior ao diagnóstico, embora tivessem consumos de energia semelhantes, os casos tiveram um consumo maior de álcool e de colesterol que os controles.

Um menor consumo energético na adolescência pode ser indicativo de diferenças no nível sócio-econômico dos casos e também de características distintas nos seus padrões alimentares. Outra variável que remete a uma

diferenciação nas condições sociais dos casos é a escolaridade, que entre os controles era um pouco mais elevada.

O consumo da gordura aparente da carne e da pele do frango foi indicativo de redução do risco de desenvolvimento de tumores cerebrais, por outro lado, o consumo recente de colesterol mostrou efeito inverso, ou seja, proporcionou elevação do risco de tumores de cérebro. Estes achados são, aparentemente, incoerentes com o aumento do risco tendo em vista o consumo de colesterol e, possivelmente, refletem a existência de fatores de confusão não explorados, como por exemplo, a associação com os tipos histológicos específicos de tumor de cérebro. Muito embora, Kohlmeier e colaboradores (1995) tenham afirmado que formas isoméricas e conjugadas do ácido graxo linolêico (ácidos graxos encontrados em carnes vermelhas, aves e no leite e derivados) apresentaram atividade de inibição do desenvolvimento de tumores da mama em experimentos com animais e alguns estudos tenham revelado que os ácidos graxos podem inibir a mutagenicidade dos compostos N-nitroso (Negishi & Hayatsu, 1984).

A associação entre tumores de cérebro e a frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência esteve presente na análise univariada, quando o fator analisado foi categorizado como variável dicotômica, e na análise de regressão logística, inclusive quando o modelo incorporou o consumo total de energia e a história familiar de câncer. Embora não tenha alcançado significância estatística, os resultados foram bastante sugestivos. O uso de produtos industrializados pode ser visto como um marcador do padrão de hábitos alimentares, indicando, possivelmente, o uso mais intensivo de produtos que contenham maior quantidade de conservantes à base de precursores dos compostos N-nitroso e um consumo reduzido de frutas e hortaliças, ou ainda, a presença de outros componentes na dieta, ainda não identificados, que possam atuar na gênese de tumores cerebrais.

O aumento do risco de tumores de cérebro relacionado ao consumo de colesterol pode também ter sido influenciado pela consideração nesta análise do tipo histológico. Kaplan e colaboradores (1997) observaram o efeito protetor do consumo de colesterol em casos de glioma, mas não de meningioma. Atribuíram este efeito à influência que o colesterol exerce sobre a barreira hematoencefálica, diminuindo a sua permeabilidade aos carcinógenos.

Considerando que os meningiomas se desenvolvem fora da barreira hematoencefálica, se o efeito do colesterol sobre os tumores de cérebro realmente estivesse relacionado com a permeabilidade dessa estrutura, não atingiria os meningiomas.

Todavia, considerando a contradição que permeia estudos sobre dieta e tumores de cérebro, outros autores observaram aumento do risco de tumores de cérebro com o consumo de óleos e gorduras. Boeing e colaboradores (1993) mencionam que o aquecimento de óleos vegetais pode ser relevante para o desenvolvimento de tumores de cérebro; Giles e colaboradores (1994) observaram risco aumentado de tumores de cérebro para consumos elevados de ovos e de óleos e Blowers e colaboradores (1997) também observaram elevação do risco associado com o consumo de ovos e batatas fritas.

A limitação imposta por dados referentes a um estudo piloto não permitiu o desenvolvimento de análises mais complexas para investigar o efeito modificador de outras variáveis e o efeito específico para os diferentes tipos histológicos de tumores de cérebro. Entretanto, os resultados apresentados sugerem que a dieta possa ter um papel importante na gênese de tumores de cérebro e impõem a necessidade da continuidade do estudo para uma averiguação mais completa do seu efeito, com particular referência ao papel das gorduras alimentares, dos produtos industrializados, conservas de carne e embutidos e produtos dietéticos. Futuramente, com o prosseguimento desta investigação e a ampliação da casuística estudada, será recomendável a análise em separado segundo os tipos histológicos de neoplasias de cérebro e o controle de outros fatores de confusão, além da história familiar de câncer, como as exposições químicas e aos campos eletromagnéticos.

Referências bibliográficas

- BLOWERS L, PRESTON-MARTIN S, MACK WJ, 1997. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes and Control*. 8: 5-12.
- BOEING H, SCHLEHOFER B, BLETTNER M, WAHRENDORF J, 1993. Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. *International Journal of Cancer*, 53: 561-65.

- BURCH JD, CRAIB KJP, CHOI BCK, MILLER AB, RISCH HA, HOWE GR, 1987. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *Journal of National Cancer Institute*, 78: 601-609.
- EPM - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, 1995. Programa de Apoio à Decisão em Nutrição, São Paulo-SP.
- GILES GG, McNEIL JJ, DONNAN G, WEBLEY C, STAPLES MP, IRELAND PD, HURLEY SF, SALZBERG M, 1994. Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case-control study in Melbourne, Australia. *International Journal of Cancer*, 59: 357-362.
- HOWE GR, HARRISON L, JAIN M, 1986. A short diet history for assessing dietary exposure to N-nitrosamines in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*. 124: 595-602.
- HU J, LA VECCHIA C, NEGRI E, CHATENOU D, BOSETTI C, HIA X, LIU R, HUANG G, BI D, WANG C, 1999. Diet and brain cancer in adults: a case-control study in Northeast China. *International Journal of Cancer*, 81: 20-23.
- INSKIP PD, LINET MS, HEINEMAN EF, 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiologic Reviews*, 17: 382-414.
- KAPLAN S, NOVIKOV I, MODAN B, 1997. Nutritional factors in the etiology of brain tumors. *American Journal of Epidemiology*, 146: 832-41.
- KOHLMEIER L, SIMONSEN N, MOTTUS K, 1995. Dietary modifiers of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* 103 (Suppl 8): 177-184.
- LEE M, WRENSCH M, MIKE R, 1997. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes and Control*. 8: 13-24.
- LEGLER JM, GLOECKER R, SMITH MA, WARREN JL, HEINEMAN EF, KAPLAN RS, LINET MS, 1999. Brain and other central nervous system cancer: recent trends in incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 91: 1382-90.
- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1990. Reliability of eight-year diet recall in cancer cases and controls. *Epidemiology*, 1(5): 392-401.
- MAFF-UK, Ministry of Agriculture Fisheries and Food, United Kingdom. 1998. Total diet study-nitrate and nitrite. FSIS 163, October 1998. www.maff.gov.uk/food/infsheet/1998/No163/163tds.htm
- MILLER AB, CHOI BCK, HOWE GR, BURCH JD, SHERMAN GJ, 1984. Epidemiological assessment of risk to humans from exposure to nitrosamines. *IARC Scientific Publication*, 57: 929-36.
- MILLS PK, PRESTON-MARTIN S, ANNEGERS JF, BEESON WL, PHILLIPS RL, FRASE GE, 1989. Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists. *Neuroepidemiology*, 8: 266-275.

- MS, DATASUS - MINISTÉRIO DA SAÚDE, DATASUS (DEPARTAMENTO DE INFORMATICA DO SUS), FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/CENEPI, 1998. CD-ROM do Sistema de Informação sobre Mortalidade 1979-1997 - Dados de Declaração de Óbito.
- MS, FIOCRUZ - MINISTÉRIO DA SAÚDE, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 1998. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos – Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Rio de Janeiro, RJ.
- MODAN B, WAGENER DK, FELDMAN JJ, ROSENBERG HM, FEINLEIB M, 1992. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *American Journal of Epidemiology*. 135(12): 1349-57.
- NEGISHI T, HAYATSU H, 1984. Inhibitory effect of saturated fatty acids on the mutagenicity of N-nitrosodimethylamina. *Mutation Research*, 135: 87-96.
- PEREIRA RA, MARINS VRM, KOIFMAN S. Validade de questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) na estimação do consumo alimentar pregresso (não publicado)
- PEREIRA RA, KOIFMAN S. Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: uma revisão da literatura (não publicado)
- POLEDNAK AP, 1994. Re: "Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly" (Reply to letter). *American Journal of Epidemiology*, 140: 1138-40.
- PRESTON-MARTIN S, MACK WJ, 1996. Neoplasms of the nervous system. In: D SCHOTTENFELD and JF FRAUMENI, Jr. (eds.). *Cancer epidemiology and prevention* (2nd ed.). Oxford University Press, New York; pp. 1231-1291.
- PRESTON-MARTIN S, MACK W, 1991. Gliomas and meningiomas in men in Los Angeles County: investigation of exposures to N-nitroso compounds. *IARC Scientific Publication*, 105: 197-203.
- PRESTON-MARTIN S, 1989. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology*, 8: 283-295.
- PRESTON-MARTIN S, MACK W, HENDERSON BE, 1989. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Research*, 49: 6137-43, 1989.
- SCHECHTER CB, 1999. Re: Brain and other central nervous system cancer: recent trends in incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 91: 2050.
- SICHERI R, 1998. *Epidemiologia da obesidade*. Rio de Janeiro: EdUERJ.

SPSS Inc., 1999. Statistical Package for Social Sciences, Versão 10.0.5.

WILKENS LR, HANKIN JH, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, LEE J, 1992. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *American Journal of Epidemiology*, 136:825-35.

WILLETT W & STAMPFER M, 1998. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: WILLET W, 1998 *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.

Tabela 5.1: Padrão da dieta de casos de tumor de cérebro e controles hospitalares, Rio de Janeiro, 2000.

	casos		controles		OR (IC)	OR ajustada* (IC)
	n	%	n	%		
mudança na dieta praticada na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico						
mudou muito	21	32,8	42	54,5	0,42	0,56
mudou pouco	40	62,5	34	44,2	0,21-0,85	0,26-1,22
consumo de saladas no ano anterior ao diagnóstico						
raro ou eventual	23	35,9	24	31,2	1,17	1,33
freqüente	41	64,1	50	64,9	(0,58-2,37)	(0,61-2,94)
consumo de frutas no ano anterior ao diagnóstico						
raro ou eventual	16	25,0	14	18,2	1,43	1,40
freqüente	48	75,0	60	77,9	(0,63-3,22)	(0,56-3,51)
consumo de gordura aparente da carne no ano anterior ao diagnóstico						
freqüente	15	23,4	29	37,7	0,46	0,48
raro ou eventual	49	76,6	44	57,1	(0,22-0,98)	(0,21-1,09)
consumo de pele do frango no ano anterior ao diagnóstico						
freqüente	11	17,2	26	33,8	0,38	0,39
raro ou eventual	53	82,8	48	62,3	(0,17-0,86)	(0,16-0,98)
consumo de azeite no ano anterior ao diagnóstico						
raro ou eventual	32	50,0	31	40,3	1,39	1,47
freqüente	32	50,0	43	55,8	(0,71-2,72)	(0,69-3,15)
uso de produtos dietéticos em qualquer período da vida**						
utilizou	19	29,7	15	19,5	1,63	
nunca utilizou	45	70,3	58	75,3	0,75-3,56	
histórico familiar de câncer presente						
utilizou	6	35,3	2	13,3	3,54	-
nunca utilizou	11	64,7	13	86,7	0,59-21,24	
histórico familiar de câncer ausente						
utilizou	10	25,6	11	30,6	0,78	
nunca utilizou	29	74,4	25	69,4	0,29-2,15	
uso de suplementos vitamínicos						
na adolescência***	16	25,0	25	32,5	0,74	0,59
no ano anterior ao diagnóstico	13	20,3	24	31,2	(0,35-1,57)	(0,26-1,35)
					0,59	0,43
					(0,27-1,28)	(0,18-1,03)

* odds ratio de Mantel-Haenzsel; ajustada por caso de câncer na família

** χ^2 de Wolf para testar interação entre uso de produtos dietéticos, tumor de cérebro e histórico de câncer na família = 2,07; valor de p = 0,15

*** não utilizaram suplementos vitamínicos na adolescência: casos: 43 (67,2%), controles: 50 (64,9%); não utilizaram suplementos vitamínicos no ano anterior ao diagnóstico: casos: 49 (76,6%), controles: 53 (68,8%)

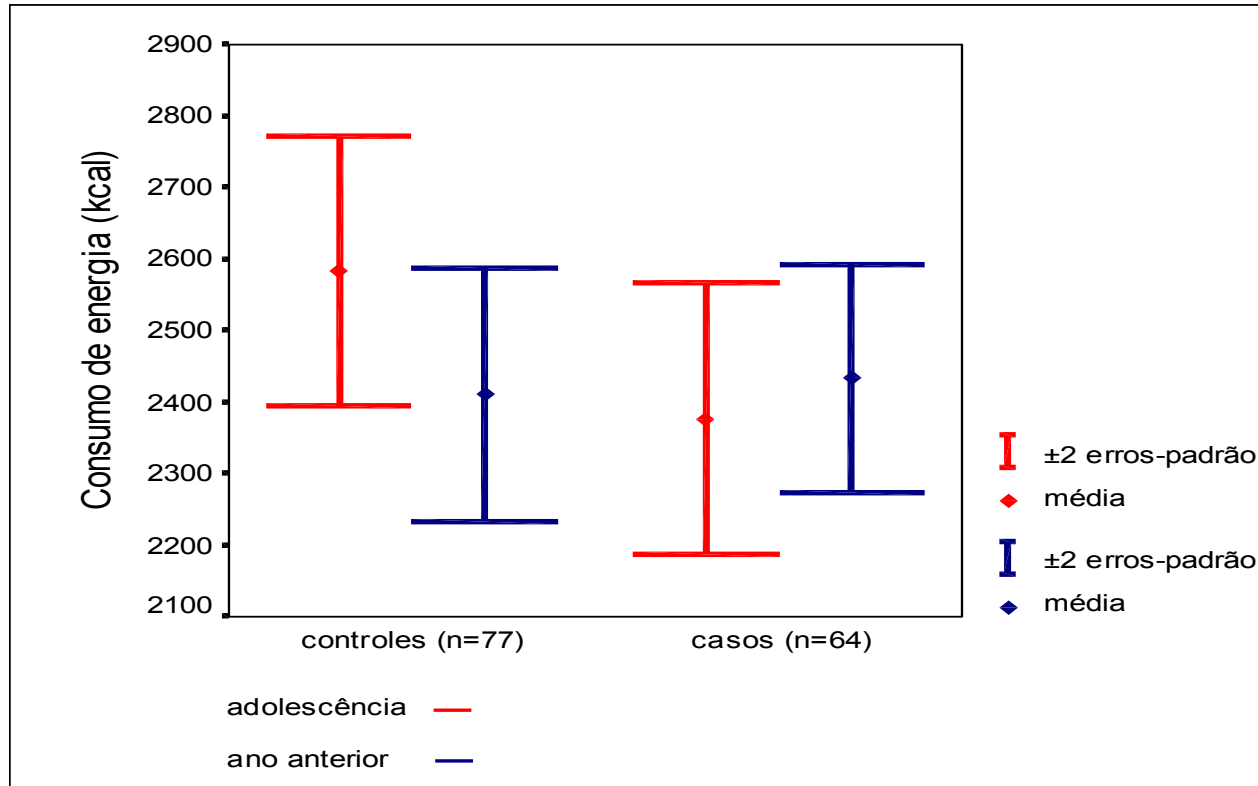


Figura 5.1: Consumo de energia na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico de casos de tumor de cérebro e de controles hospitalares. Rio de Janeiro, 2000

Tabela 5.2: Consumo de alimentos na adolescência de casos de tumor de cérebro e de controles hospitalares, Rio de Janeiro, 2000.

	Casos (n=64)		Controles (n=77)		nível de significância da diferença entre as médias (valor de p)
	média	erro-padrão	média	erro-padrão	
Consumo de energia, nutrientes, álcool, nitratos e nitritos					
Energia (kcal)	2.377,13	94,64	2.583,00	94,04	0,125
Proteínas (g)	94,76	3,75	102,92	3,81	0,129
Lipídios (g)	88,99	4,55	100,96	4,71	0,070
Hidratos de Carbono (g)	312,16	12,64	334,28	12,10	0,218
Ferro (mg)	15,99	0,59	17,14	0,62	0,185
Vitamina C (mg)	138,83	13,85	143,43	11,48	0,799
Vitamina A (UI)	8.539,56	747,84	9.544,54	1.060,8	0,440
Alfa-tocoferol (mg)	3,64	0,21	3,89	0,19	0,384
Vitamina E total (mg)	4,25	0,38	4,12	0,31	0,789
Colesterol (mg)	347,54	24,37	347,37	21,86	0,996
Álcool (g)	3,55	0,90	3,36	1,17	0,894
Nitratos (mg)	40,28	1,94	45,40	2,79	0,135
Nitritos (mg)	1,91	0,11	2,24	0,14	0,075
Frequência diária de consumo de grupos de alimentos					
Cereais	5,68	0,26	6,10	0,29	0,288
Leguminosas	2,14	0,09	2,15	0,09	0,931
Raízes e tubérculos	1,69	0,17	2,07	0,20	0,154
Hortaliças	5,68	0,32	5,67	0,33	0,983
Frutas	2,04	0,21	2,08	0,17	0,898
Carnes	1,18	0,08	1,27	0,08	0,380
Leite e ovos	2,57	0,22	2,80	0,19	0,447
Óleos e gorduras	4,35	0,24	4,27	0,24	0,814
Conservas de carne e embutidos	0,79	0,14	0,93	0,13	0,481
Doces e açúcares	3,54	0,23	4,07	0,25	0,122
Lanches	0,38	0,06	0,43	0,06	0,571
Bebidas com cafeína	1,94	0,16	1,91	0,14	0,893
Bebidas alcoólicas	0,36	0,09	0,27	0,08	0,479
Produtos industrializados	0,19	0,05	0,14	0,04	0,423
Produtos dietéticos	0,04	0,04	0,03	0,03	0,897
Peixe fresco	0,20	0,03	0,24	0,03	0,426

Tabela 5.3: Consumo de alimentos no ano anterior ao diagnóstico de casos de tumor de cérebro e de controles hospitalares, Rio de Janeiro, 2000.

	Casos (n=64)		Controles (n=77)		nível de significância da diferença entre as médias (valor de p)
	média	erro-padrão	média	erro-padrão	
Consumo de energia, nutrientes, álcool, nitratos e nitritos					
Energia (kcal)	2.433,73	79,77	2.411,15	88,55	0,850
Proteínas (g)	92,97	3,20	92,62	3,19	0,943
Lipídios (g)	101,35	4,15	101,06	4,55	0,963
Hidratos de Carbono (g)	299,00	10,87	299,54	10,54	0,971
Ferro (mg)	15,73	0,53	15,57	0,61	0,843
Vitamina C (mg)	128,40	11,39	133,72	10,11	0,727
Vitamina A (UI)	9.825,48	705,58	9.894,03	956,40	0,954
Alfa-tocoferol (mg)	4,87	0,18	4,71	0,17	0,536
Vitamina E total (mg)	5,11	0,38	4,48	0,31	0,196
Colesterol (mg)	300,58	20,34	273,23	20,78	0,349
Álcool (g)	4,66	1,49	3,16	0,76	0,375
Nitratos (mg)	41,05	1,73	40,91	2,00	0,957
Nitritos (mg)	1,95	0,12	1,89	0,12	0,718
Frequência diária de consumo de grupos de alimentos					
Cereais	5,37	0,25	5,36	0,23	0,982
Leguminosas	1,95	0,10	1,91	0,10	0,768
Raízes e tubérculos	1,48	0,14	1,63	0,14	0,482
Hortaliças	6,03	0,30	5,76	0,31	0,534
Frutas	1,77	0,17	1,86	0,16	0,715
Carnes	1,20	0,08	1,14	0,07	0,556
Leite e ovos	2,27	0,18	2,31	0,19	0,886
Óleos e gorduras	4,58	0,20	4,18	0,19	0,161
Conservas de carne e embutidos	0,77	0,14	0,91	0,14	0,501
Doces e açúcares	3,38	0,26	3,35	0,19	0,922
Lanches	0,53	0,07	0,50	0,05	0,737
Bebidas com cafeína	2,25	0,15	2,36	0,15	0,607
Bebidas alcoólicas	0,36	0,10	0,29	0,06	0,516
Produtos industrializados	0,54	0,12	0,41	0,05	0,319
Produtos dietéticos	0,61	0,17	0,47	0,11	0,497
Peixe fresco	0,18	0,02	0,24	0,02	0,137

Tabela 5.4: Risco de tumor de cérebro em adultos e consumo de alimentos na adolescência e no ano anterior ao diagnóstico, Rio de Janeiro, 2000*.

	adolescência		ano anterior ao diagnóstico	
	OR	IC	OR	IC
Consumo de energia, nutrientes, álcool, nitratos e nitritos				
Energia (kcal)	0,80	0,40-1,60	1,57	0,74-3,32
Proteínas (g)	0,70	0,35-1,40	1,72	0,80-3,67
Lipídios (g)	0,70	0,35-1,40	1,33	0,64-2,76
Hidratos de Carbono (g)	0,92	0,45-1,85	0,98	0,48-2,00
Ferro (mg)	0,71	0,35-1,42	1,57	0,74-3,32
Vitamina C (mg)	0,79	0,40-1,58	0,58	0,29-1,15
Vitamina A (UI)	1,04	0,52-2,11	1,06	0,51-2,16
Alfa-tocoferol (mg)	0,98	0,48-2,00	0,97	0,48-1,96
Vitamina E total (mg)	0,62	0,31-1,23	1,12	0,55-2,28
Colesterol (mg)	1,30	0,63-2,68	2,46	1,10-5,48
Álcool (g)	0,89	0,45-1,72	0,53	0,27-1,04
Nitratos	0,75	0,37-1,50	1,23	0,60-2,53
Nitritos	0,62	0,31-1,23	1,67	0,79-3,51
Frequência de consumo de grupos de alimentos				
Cereais	1,04	0,54-2,11	0,98	0,48-2,00
Leguminosas	1,05	0,49-2,25	1,25	0,60-2,61
Raízes e tubérculos	0,81	0,40-1,63	0,85	0,42-1,70
Hortaliças	0,92	0,45-1,85	1,23	0,60-2,53
Frutas	0,93	0,46-1,89	0,70	0,35-1,40
Carnes	0,81	0,40-1,63	1,02	0,49-2,13
Leite e ovos	0,70	0,35-1,40	1,36	0,65-2,86
Óleos e gorduras	1,47	0,70-3,14	1,23	0,60-2,53
Conservas de carne e embutidos	0,75	0,37-1,52	0,58	0,29-1,17
Doces e açúcares	0,75	0,37-1,50	0,86	0,43-1,75
Lanches	0,62	0,31-1,23	0,81	0,40-1,65
Bebidas com cafeína	1,00	0,40-2,48	0,85	0,42-1,70
Bebidas alcoólicas	0,89	0,45-1,72	0,53	0,27-1,04
Produtos industrializados	1,85	1,59-2,16	0,97	0,48-1,96
Produtos dietéticos	1,20	0,07-19,68	1,19	0,56-2,53
Peixe fresco	0,92	0,47-1,81	0,72	0,35-1,49

* comparando o 1º tercil (referência) *versus* 2º e 3º tercils (risco), cujos limites foram definidos com base na distribuição dos controles

Tabela 5.5: Risco de tumor de cérebro associado com o consumo de produtos industrializados na adolescência e com o consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico, estimado através da análise de regressão logística

modelos e variáveis		β	OR	IC	-2 log da verossimilhança
1. Frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência					
1.1	frequência do consumo de produtos industrializados na adolescência	0,375	1,45	0,59-3,61	192,368
1.2	frequência do consumo de produtos industrializados na adolescência variação de 100 kcal no consumo de energia na adolescência	0,613 -0,040	1,85 1,00	0,66-5,13 0,84-1,18	189,218
1.3	frequência do consumo de produtos industrializados na adolescência história familiar de câncer	0,524 -0,025	1,69 0,97	0,59-4,83 0,43-2,23	151,366
1.4	frequência do consumo de produtos industrializados história familiar de câncer variação de 100 kcal no consumo de energia na adolescência	0,757 -0,002 0,039	2,13 0,99 1,04	0,64-7,13 0,43-2,31 0,81-1,21	148,736
2. Consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico					
2.1	consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico	0,899	2,45	1,10-5,48	189,169
2.2	consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico variação de 100 kcal no consumo de energia no ano anterior ao diagnóstico	1,226 0,036	3,41 0,96	1,31-8,90 0,81-1,14	187,595
2.3	consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico história familiar de câncer	0,804 0,016	2,24 1,02	0,92-5,43 0,44-2,32	150,582
2.4	consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico história familiar de câncer variação de 100 kcal no consumo de energia no ano anterior ao diagnóstico	1,134 0,041 -0,039	3,11 1,04 0,96	1,09-8,84 0,45-2,39 0,78-1,17	149,093
3. Frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência e consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico					
3.1	frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico	0,253 0,893	1,29 2,44	0,52-3,17 1,09-5,49	187,430
3.2	frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico variação de 100 kcal no consumo de energia na adolescência variação de 100 kcal no consumo de energia no ano anterior ao diagnóstico	0,578 1,359 -0,084 0,020	1,78 3,89 0,92 1,02	0,66-4,78 1,43-10,56 0,78-1,09 0,86-1,21	178,733
3.3	frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico história familiar de câncer	0,443 0,807 -0,063	1,56 2,24 0,94	0,57-4,26 0,91-5,49 0,40-2,18	148,150
3.4	frequência de consumo de produtos industrializados na adolescência consumo de colesterol no ano anterior ao diagnóstico história familiar de câncer variação de 100 kcal no consumo de energia na adolescência variação de 100 kcal no consumo de energia no ano anterior ao diagnóstico	0,725 1,281 -0,038 -0,074 0,012	2,07 3,60 0,96 0,93 1,01	0,69-6,39 1,22-10,63 0,40-2,29 0,76-1,13 0,83-1,23	141,707

Anexo 5.1: Itens alimentares incluídos nos grupos de alimentos:

CEREAIS: arroz, macarrão, milho, angu, pão, biscoitos, bolo

LEGUMINOSAS: feijão, ervilhas, lentilhas, grão de bico

RAÍZES E TUBÉRCULOS: aipim, batata, farinha de mandioca, inhame, batata-doce

HORTALIÇAS: cebola, cenoura, couve, abóbora, alho, pimentão, repolho, tomate

FRUTAS: banana, laranja, maçã, mamão

LEITE E OVOS: leite, iogurte, queijo, requeijão, ovos

ÓLEOS E GORDURAS: manteiga, margarina, maionese, azeite, óleo vegetal, banha de porco, gordura de coco

CARNES: carne de boi, frango, carne de porco, peixe.

CONSERVAS DE CARNE E EMBUTIDOS: bacon, conserva de carne (por exemplo: patê), carnes salgadas (por exemplo: lombo, carne seca), presunto, lingüiça, salsicha, peixe enlatado (atum, sardinha)

DOCES E AÇÚCARES: açúcar, balas, caramelos, mel, pudim, doce de leite, refrigerantes, sorvete, achocolatados, chocolate em barra, bombom

LANCHES: batata frita, hambúrguer, pipoca, pizza, salgadinhos

BEBIDAS COM CAFEÍNA: café, chá, mate

BEBIDAS ALCOÓLICAS: cerveja, vinho, cachaça

PRODUTOS INDUSTRIALIZADOS: mostarda, ketchup, macarrão instantâneo, molho shoyo, legumes enlatados, frutas enlatadas, feijoada em lata

PRODUTOS DIETÉTICOS: adoçante, refrigerante diet, geléia diet

Agradecimentos:

Os autores agradecem às equipes dos Serviços de Neurocirurgia e à Direção das seguintes instituições: Hospital Municipal Souza Aguiar, Hospital Municipal Salgado Filho, Hospital dos Servidores do Estado, Santa Casa de Misericórdia do Rio De Janeiro, HU-UFRJ – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Hospital Geral da Lagoa, Hospital Municipal Miguel Couto, Hospital Geral de Bonsucesso, Hospital Geral do Andaraí, Hospital Estadual Rocha Faria onde os dados foram coletados. Agradecemos também a valiosa contribuição das entrevistadoras: Daniele Mendonça, Fabrícia Junqueira, Nadja Greffe e Viviane Mukim.

COMENTÁRIOS FINAIS

6. Comentários finais

As doenças que vêm se tornando importantes no quadro epidemiológico brasileiro, como é o caso dos tumores de cérebro, podem fornecer pistas para a investigação de fatores de exposição cujo efeito deletério não está ainda determinado e possibilitam compreender os reflexos das mudanças que vêm ocorrendo na sociedade, por exemplo: a urbanização, a industrialização, as alterações nos padrões demográficos, os modelos de assistência à saúde adotados ou mesmo os avanços tecnológicos obtidos para diagnóstico e tratamento de agravos à saúde.

É evidente que as investigações sobre os fatores de risco associados ao câncer devem ser estimuladas, principalmente por se tratar de nosologia que tem incidência expressiva e responsável por boa parte dos óbitos no país. A dieta é um fator de risco reconhecido para diferentes localizações de câncer, como por exemplo, os do trato gastrointestinal. Contudo, o papel mais relevante que a dieta pode ter no desenvolvimento do câncer é na sua prevenção. De todas as mudanças no estilo de vida propostas para prevenir o câncer, a alimentação é a única que agrega proteção ao invés de, simplesmente, evitar o risco. Assim, reconhecer aspectos da alimentação praticada no Brasil que podem ser importantes na prevenção ou no aparecimento do câncer é uma atividade fundamental para o embasamento das políticas públicas adotadas para o setor.

Nas últimas décadas vimos testemunhando alterações profundas nos hábitos de alimentação, principalmente nas áreas urbanas, com o aumento incessante da disponibilidade de produtos industrializados, e a conseqüente elevação do seu consumo. São as investigações epidemiológicas, como a que foi tratada nesta tese, que permitem avaliar o impacto dessas mudanças no aparecimento de neoplasias.

O trabalho desenvolvido permitiu demonstrar que é possível obter informações retrospectivas a respeito do consumo alimentar pregresso, estando agora disponível um método validado para ser aplicado nos diferentes estudos que relacionam dieta e doença crônica.

Por outro lado, a análise dos estudos que investigaram a associação entre exposição aos fatores da dieta e a ocorrência de tumores de cérebro no adulto revelou a presença de associações moderadas entre o consumo de alimentos ricos em compostos N-nitroso e o consumo reduzido de frutas e vegetais com aquela neoplasia, achados que apresentam plausibilidade biológica com os conhecimentos atuais sobre o processo de carcinogênese.

Dado à instigante indicação de que a dieta exerce efeito sobre os tumores cerebrais, as investigações epidemiológicas sobre a associação da dieta com estes tumores devem considerar a análise de outros elementos provenientes da dieta, além dos compostos N-nitroso. Desta maneira, devem procurar abordar as possíveis interações que ocorrem entre os nutrientes e as diferentes substâncias encontradas nos alimentos, e a interação entre os alimentos e outros fatores ambientais. Assim, torna-se evidente a relevância da continuidade da investigação que estuda a associação entre fatores ambientais, particularmente dieta, e tumores de cérebro em adultos para uma averiguação mais completa desse efeito, com particular referência ao papel das gorduras alimentares e dos produtos industrializados, itens que nos dados preliminares foram capazes de influenciar os riscos de desenvolver tumor de cérebro. Uma recomendação é o desenvolvimento de análises segundo os tipos histológicos de tumor de cérebro e o controle de outros fatores de confusão, como exposições químicas e campos eletromagnéticos.

**LISTA GERAL DAS REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

7. Lista geral das referências bibliográficas

- AHLBOM A, 1990. Some notes on brain tumor epidemiology. *Annals of New York Academy of Sciences*, 609: 179-185.
- AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPÄNNARE B, 1986. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *American Journal of Epidemiology*, 124: 334-37.
- AUSTIN H, HILL HA, FLANDERS WD, GREENBERG RS, 1994. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiologic Reviews*. 16: 65-76.
- BAKKUM A, BLOEMBERG B, VAN STAVAREN WA, VERSCHUREN M, WEST CE, 1988. The relative validity of a retrospective estimate of food consumption based on a current dietary history and a food frequency list. *Nutrition and Cancer*; 11:41-53.
- BARRETT JH, PARSLOW RC, MCKINNEY PA; LAW GR, FORMAN D, 1998. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes and Control*. 9: 153-159.
- BINGHAM S, 1993. Food components and mechanisms of interest in cancer and diet in relation to their measurement. *European Journal of Clinical Nutrition*, 47 (Suppl.2): S73-S77.
- BLOCK G, 1994. Improving diet methods, improving epidemiologic methods. *Annals of Epidemiology* 1994;4:257-8.
- BLOWERS L, PRESTON-MARTIN S, MACK WJ, 1997. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes and Control*. 8: 5-12.
- BOEING H, SCHLEHOFER B, BLETNER M, WAHRENDORF J, 1993. Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. *International Journal of Cancer*, 53: 561-65.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 1997. *O problema do câncer no Brasil*, 4^a ed., Rio de Janeiro: INCA/Pro-Onco.
- BUNIN GR, KUIJTEN RR, BOESEL CP, BUCKLEY JD & MEADOWS AT, 1994. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes and Control*, 5: 177-187.
- BURCH JD, CRAIB KJP, CHOI BCK, MILLER AB, RISCH HA, HOWE GR, 1987. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *Journal of National Cancer Institute*, 78: 601-609.
- BYERS T, MARSHALL J, ANTHONY E, FIEDLER R, ZIELEZNY M, 1987. The reliability of dietary history from the distant past. *American Journal of Epidemiology*, 125:999-1011.

- CANTOR KP, LYNCH CF, HILDESHEIM ME, DOSEMECI M, LUBIN J, ALAVANJA M, CRAUN G, 1999. Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. *American Journal of Epidemiology*. 150: 552-560.
- CHOI BCK, 1985. N-nitroso compounds and human cancer. *American Journal of Epidemiology*, 121(5): 737-43.
- COGGON D, 1991. Case-control and cross-sectional studies. In: MARGETTS BM, NELSON M, editors, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press; p. 354-68.
- DESMEULES M, MIKKELSEN T & MAO Y, 1992. Increasing incidence of primary malignant brain tumors: influence of diagnostic methods. *Journal of the National Cancer Institute*, 84: 442-445.
- DUARTE M & MÍDIO AF, 1996. Nitratos e nitritos em alimentos. *Cadernos de Nutrição*, 12: 19-30.
- DWYER JT, 1993. Diet and nutritional strategies for cancer risk reduction. *Cancer*, 72: 1024-31.
- DWYER JT, COLEMAN KA, 1997. Insights into dietary recall from a longitudinal study: accuracy over four decades. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(Suppl): 1153S-8S.
- DWYER JT, GARDNER J, HALVORSEN K, KRALL EA, COHEN A, VALADIAN I, 1989. Memory of food intake in the distant past. *American Journal of Epidemiology*, 130:1033-46.
- DWYER JT, KRALL EA, COLEMAN KA, 1987. The problem of memory in nutritional epidemiology research. *Journal of the American Dietetic Association*, 8 (11): 1509-12.
- EICHHOLZER M & GUTZWILLER F, 1998. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*. 56: 95-105.
- EPM - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, 1995. Programa de Apoio à Decisão em Nutrição, versão 2.5, São Paulo: Universidade Federal de São Paulo.
- FLAMM WG, 1997. Letter to the editor. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56: 105-106.
- FRIEDENREICH CM, 1994. Improving long-term recall in epidemiologic studies. *Epidemiology*, 5(1): 1-4.
- FRIEDENREICH CM, SLIMANI N, RIBOLI E, 1992. Measurement of past diet: review of previous and proposed methods. *Epidemiologic Reviews*, 14: 177-96.

- GILES GG, McNEIL JJ, DONNAN G, WEBLEY C, STAPLES MP, IRELAND PD, HURLEY SF & SALZBERG M, 1994. Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case-control study in Melbourne, Australia. *International Journal of Cancer*, 59: 357-62.
- GOLD, EB, 1982. Epidemiology of brain tumors. In: LILIENFELD, A.M. *Reviews in cancer epidemiology*. Vol. 1. New York/Amsterdam, El Servier/North-Holland. pp. 245-292.
- GRANT R, COLLIE D & COUNSEL C, 1996. The incidence of cerebral glioma in the working population: a forgotten cancer? *British Journal of Cancer*, 73: 252-4.
- GUO W-D, LINET MS, CHOW W-H, LI J-Y, BLOT WJ, 1994. Diet and serum markers in relation to primary brain tumor risk in China. *Nutrition and Cancer*. 22: 143-150.
- GURNEY JC, POGODA JM, HOLLY EA, HETCH SS, PRESTON-MARTIN S, 1997. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 89: 1072-1074.
- HELSETH A, 1995. The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability. *Journal of Neurosurgery*, 83: 999-1003.
- HOCHBERG F, TONIOLO P, COLE P, 1990. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *Journal of Neuro-oncology*, 55-60.
- HOLMBERG L, OHLANDER EM, BYERS T, ZACK M, WOLK A, BRUCE Å, BERGSTRÖM R, BERGVIST L, ADAMI HO. 1996. A search for recall bias in a case-control study of diet and breast cancer. *International Journal of Epidemiology*. 259: 235-44
- HOWE GR, HARRISON L & JAIN M, 1986. A short diet history for assessing dietary exposure to N-nitrosamines in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*. 124: 595-602.
- HU J, JOHNSON KC, MAO Y, GUO L, ZHAO X, JIA X, BI D, HUANG G, LIU R, 1998. Risk factors for glioma in adults: a case-control study in Northeast China. *Cancer Detection and Prevention*. 22: 100-108.
- HU J, LA VECCHIA C, NEGRI E, CHATENAUD L, BOSETTI C, HIA X, LIU R, HUANG G, BI D, WANG C, 1999. Diet and brain cancer in adults: a case-control study in Northeast China. *International Journal of Cancer*, 81: 20-23.
- HURLEY SF, McNEIL JJ, DONNAN GA, FORBES A, SALZBERG M, GILES GG, 1996. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for glioma: a case-control study in Melbourne, Australia. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50: 442-446.

- INSKIP PD, LINET MS & HEINEMAN EF, 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiologic Reviews*, 17(2): 382-414.
- JACOBS DR, SLAVIN J & MARQUART L, 1995. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutrition and Cancer*, 24: 221-229.
- JOBE JB, MINGAY DJ, 1989. Cognitive research improves questionnaires. *American Journal of Public Health*, 79(8): 1053-55.
- KAPLAN S, NOVIKOV I, MODAN B, 1997. Nutritional factors in the etiology of brain tumors. *American Journal of Epidemiology*, 146: 832-41.
- KOESTNER A, 1997. Letter to the editor. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56: 107-109.
- KOHLMEIER L, SIMONSEN N & MOTTUS K, 1995. Dietary modifiers of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*.103 (Suppl. 8): 177-184.
- KOIFMAN S, 1995. Incidência de câncer no Brasil. In: MINAYO, M.C.S. (ORG.), 1995. *Os muitos brasis - saúde e população na década de 80*. São Paulo/Rio de Janeiro, HUCITEC/ABRASCO, pp.143-176.
- KUZMA JW, LINDSTED KD, 1990. Determinants of eight-year diet recall ability. *Epidemiology*, 1(5); 386-91.
- LEE M, WRENSCH M, MIIKE R, 1997. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes and Control*. 8: 13-24.
- LEGLER JM, GLOECKER R, SMITH MA, WARREN JL, HEINEMAN EF, KAPLAN RS & LINET MS, 1999. Brain and other central nervous system cancer: recent trends in incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 91: 1382-90.
- LESSA, I, 1998. *O adulto brasileiro e as doenças da modernidade*. Rio de Janeiro – São Paulo: ABRASCO-HUCITEC.
- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1989. Long-term (24-year) recall reliability in cancer cases and controls using a 21-item food frequency questionnaire. *Nutrition and Cancer*, 12:135-49.
- LINDSTED KD, KUZMA JW, 1990. Reliability of eight-year diet recall in cancer cases and controls. *Epidemiology*, 1(5): 392-401.
- MAFF-UK, Ministry of Agriculture Fisheries and Food, United Kingdom. 1998. Total diet study-nitrate and nitrite. FSIS 163, October 1998. www.maff.gov.uk/food/infsheet/1998/No163/163tds.htm
- MARGETTS BM, 1991. Basic issues in designing and interpreting epidemiological research. In: MARGETTS BM, NELSON M, editors, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, p. 13-52.

- McKEOWN-EYSSSEN GE, YEUNG KS, BRIGHT-SEE E, 1986. Assessment of past diet in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, 124:94-103.
- MILLER AB, CHOI BCK, HOWE GR, BURCH JD & SHERMAN GJ, 1984. Epidemiological assessment of risk to humans from exposure to nitrosamines. *IARC Scientific Publication*, 57: 929-36.
- MILLER EC & MILLER JA, 1986. Carcinogens and mutagens that may occur in foods. *Cancer*, 58: 1795-803.
- MILLS PK, PRESTON-MARTIN S, ANNEGERS JF, BEESON WL, PHILLIPS RL, FRASE GE, 1989. Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists. *Neuroepidemiology*, 8: 266-275.
- MIRVISH SS, 1986. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer. *Cancer*, 58: 1842-50.
- MIRVISH SS, 1994. Experimental evidence for inhibition of N-nitroso compound formation as a factor in the negative correlation between vitamin C consumption and the incidence of certain cancers. *Cancer Research*, 54: 1948s-1951s.
- MIRVISH SS, 1995. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters*. 93: 17-48.
- MODAN B, WAGENER DK, FELDMAN JJ, ROSENBERG HM & FEINLEIB M, 1992. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *American Journal of Epidemiology*. 135(12): 1349-57.
- MS, DATASUS - MINISTÉRIO DA SAÚDE, DATASUS (DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS), FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/CENEPI, 1998. CD-ROM do Sistema de Informação sobre Mortalidade 1979-1997 - Dados de Declaração de Óbito.
- MS, FIOCRUZ - MINISTÉRIO DA SAÚDE, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 1998. *Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos – Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro, RJ.
- MUIR CS, STORM HH & POLEDNAK A, 1994. Brain and other nervous system tumours. *Cancer Surveys*, 19/20: 369-392.
- MUNASINGHE RL & MORRIS RD, 1993. Re: "Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly". *American Journal of Epidemiology*, 138: 551-52.
- NEGISHI T, HAYATSU H, 1984. Inhibitory effect of saturated fatty acids on the mutagenicity of N-nitrosodimethylamina. *Mutation Research*, 135: 87-96.

- NELSON M, 1991. Past intake. In: MARGETTS BM, NELSON M, editors, 1991. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, p. 167-191.
- OLNEY JW, FARBER NB, SPITZNAGEL E, ROBBINS LN, 1996. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55(11): 1115-1123.
- PEREIRA R, KOIFMAN S, 1999. Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progresso. *Revista de Saúde Pública*, 33 (6): 610-21.
- PEREIRA RA, MARINS VRM, KOIFMAN S. Validade de questionário de frequência do consumo de alimentos (QFCA) na estimação do consumo alimentar progresso (não publicado)
- PEREIRA, RA, KOIFMAN, S Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: uma revisão da literatura (não publicado)
- PERSSON P-G, AHLBOM A, NORELL SE, 1990. Retrospective versus original information on diet: implications. *International Journal of Epidemiology*, 19(2): 343-8.
- POLEDNAK AP, 1994. Re: "Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly" (Reply to letter). *American Journal of Epidemiology*, 140: 1138-40.
- PRESTON-MARTIN S, 1989. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology*, 8: 283-295.
- PRESTON-MARTIN S, CORREA P, 1989. Epidemiological evidence for the role of nitroso compounds in human cancer. *Cancer Surveys*, 8: 469-473.
- PRESTON-MARTIN S, LIJINSKY W, 1994. Cured meats and childhood cancer. *Cancer, Causes and Control*. 5: 484-485.
- PRESTON-MARTIN S, MACK W, 1991. Gliomas and meningiomas in men in Los Angeles County: investigation of exposures to N-nitroso compounds. *IARC Scientific Publication*, 105: 197-203.
- PRESTON-MARTIN S, MACK WJ, 1996. Neoplasms of the nervous system. In: D SCHOTTENFELD and JF FRAUMENI, Jr. (eds.). *Cancer epidemiology and prevention* (2nd ed.). Oxford University Press, New York; pp. 1231-1291.
- PRESTON-MARTIN S, MACK W, HENDERSON BE, 1989. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Research*, 49: 6137-6143.
- PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, HOLLY EA, LIJINSKY W & DAVIS RL, 1996. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 5: 599-605.

- PREUSSMAN R, 1984. Occurrence and exposure to *N*-nitroso compounds and precursors. *IARC Scientific Publications*, 57: 3-15.
- RAO DR, PULUSANI SR, CHAWAN CB, 1986. Natural inhibitors of carcinogenesis: fermented milk products. In: REDDY BS, COHEN LA. *Diet, nutrition and cancer: a critical evaluation*. Vol. II. Boca Raton-FL-USA: CRC Press, Inc. pp.63-76.
- ROHAN TE, POTTER JD, 1984. Retrospective assessment of dietary intake. *American Journal of Epidemiology*, 120: 876-87.
- RYAN P, LEE MW, NORTH JB, McMICHAEL AJ, 1992. Risk factors for tumors of the brain and meninges: results from the Adelaide Adult Brain Study. *International Journal of Cancer*, 51: 20-27.
- SAMET JM, 1990. Surrogate sources of dietary information. In: WILLETT W, 1990. *Nutritional epidemiology*. New York, Oxford University Press. pp. 133-142.
- SARASUA S & SAVITZ D, 1994. Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado (United States). *Cancer, Causes and Control*, 5: 141-148.
- SCHECHTER CB, 1999. Re: Brain and other central nervous system cancer: recent trends in incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 91: 2050.
- SCHWARTZBAUM JA, FISHER JL, GOODMAN J, OCTAVIANO D, CORNWELL DG, 1999. Hypotheses concerning roles of dietary energy, cured meat, and serum tocopherols in adult glioma development. *Neuroepidemiology* 18: 156-166.
- SEN NP, 1986. Formation and occurrence of nitrosamines in food. In: REDDY BS & COHEN LA. *Diet, nutrition and cancer: a critical evaluation*. Vol. II. Boca Raton-FL-USA: CRC Press, Inc. pp.135-160.
- SHEPHARD SE, SCHLATTER C & LUTZ WK, 1987. Assessment of the risk of formation of carcinogenic *N*-nitroso compounds from dietary precursors in the stomach. *Food Chemical and Toxicology*, 25: 91-108.
- SICHIERI R, 1998. *Epidemiologia da obesidade*. Rio de Janeiro: EdUERJ.
- SOBELL J, BLOCK G, KOSLOWE P, TOBIN J, ANDRES R, 1989. Validation of a retrospective questionnaire assessing diet 10-15 years ago. *American Journal of Epidemiology*, 130:173-87.
- SPSS Inc., 1999. Statistical Package for Social Sciences, Versão 10.0.5.
- STEINDORF K, SCHLEHOFER B, BECHER H, HORNIG G, WAHRENDORF J, 1994. *International Journal of Epidemiology*, 23: 451-457.

- STRYKER WS, KAPLAN LA, STEIN EA, STAMPFER MJ, SOBER A, WILLET WC, 1988. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *American Journal of Epidemiology*, 127: 283-296.
- THOMAS TL & INSKIP PD, sem data. Brain and other nervous system. http://rex.nci.nih.gov/NCI_Pub_Interface/raterisk/risks114.html
- THOMPSON FE, LAMPHEAR DE, METZNER HL, HAWTHORNE VM, OH MS, 1987. Reproducibility of reports of frequency of food use in the Tecumseh Diet Methodology Study. *American Journal of Epidemiology*, 125:658-71.
- WACHOLDER S, SILVERMAN DT, McLAUGHLIN JK, MANDEL JS, 1992. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *American Journal of Epidemiology*. 135: 1029-1041.
- WERNER MH, PHUPHANICH S & LYMAN GH, 1995. The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer* 76(9): 1634-42.
- WILKENS LR, HANKIN JH, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, LEE J, 1992. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *American Journal of Epidemiology*. 136: 825-35.
- WILKINS III JR, BUNN JY, 1997. Comparing dietary recall data for mothers and children obtained on two occasions in a case-control study of environmental factors and childhood brain tumours. *International Journal of Epidemiology*, 26:953-63.
- WILLETT W, 1998. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- WILLETT W, SAMPSON L, BROWNE ML, STAMPFER MJ, ROSNER B, HENNEKENS CH, et al., 1988 The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. *American Journal of Epidemiology*, 127:188-99.
- WILLETT WC, TRICHOPOULOS D, 1996. Nutrition and cancer: a summary of the evidence. *Cancer Causes and Control* 7: 178-180
- WILLETT W & STAMPFER M, 1998. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: WILLET W, 1998 *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 1997. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective – summary*. Washington, DC.

ANEXO

Tabela de composição de alimentos utilizada para a análise dos dados

(baseado em ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, 1995, Programa de Apoio à Decisão em Nutrição, São Paulo-SP)

Alimento	quant. (g)	energia (kcal)	proteínas (g)	lipídios (g)	carboidratos (g)	ferro (mg)	vit. c (mg)	vit. a (UI)	vit.e(total) (µg)	α-tocof (µg)	colesterol (mg)	Nitritos (mg)	Nitratos (mg)	álcool (mg)
Abóbora	75,00	15,00	0,54	0,05	3,67	0,43	3,53	811,50	ND	0,77	0,00	0,04	30,00	0,00
Açúcar	10,00	38,50	0,00	0,00	9,95	0,01	ND	0,00	ND	ND	0,00	-	0,085	0,00
Aipim	20,00	28,40	alimento	0,04	6,60	0,10	ND	ND	ND	ND	ND	0,01	0,92	ND
Alho	1,00	1,49	0,06	0,01	0,33	0,02	0,31	0,00	ND	0,00	0,00	-	0,11	0,00
Angu	75,00	90,00	2,48	0,53	19,65	0,45	ND	ND	ND	ND	ND	0,22	3,38	ND
Arroz	85,00	92,65	1,70	0,09	20,57	0,77	ND	0,00	ND	0,00	0,00	0,22	1,02	0,00
Azeite	5,00	44,20	0,00	5,00	0,00	0,02	ND	ND	0,63	0,60	0,00	-	0,037	0,00
Bacon	15,00	86,40	4,57	7,39	0,09	0,24	5,03	0,00	0,09	0,08	12,75	0,11	0,48	0,00
Bala	5,00	19,80	0,11	0,41	4,14	0,09	ND	0,00	ND	0,01	0,05	-	0,0042	0,00
Banana	60,00	55,20	0,62	0,29	14,06	0,19	5,46	48,60	0,19	0,16	0,00	-	1,20	0,00
Batata Cozida	100,00	86,00	1,71	0,10	20,01	0,31	7,40	0,00	0,06	0,03	0,00	0,06	11,00	0,00
Batata Frita	65,00	204,75	2,62	10,77	25,71	0,49	6,70	0,00	ND	0,13	8,45	0,04	7,15	0,00
Biscoito Doce	30,00	120,90	2,70	2,34	22,23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,078	0,36	ND
Biscoito Salgado	30,00	129,90	2,70	3,60	21,45	1,44	ND	0,00	ND	0,00	0,00	0,078	0,36	0,00
Bolo	60,00	210,00	2,76	7,62	33,12	0,24	0,12	324,00	ND	0,00	55,80	0,16	0,72	0,00
Café	60,00	1,20	0,06	0,00	0,24	0,25	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	0,00
Carne Porco	90,00	315,00	19,68	25,61	0,00	1,05	0,27	8,10	0,54	0,14	92,70	0,65	4,45	0,00
Carne Vaca	75,00	216,18	20,30	14,12	0,00	2,56	ND	26,48	0,41	0,10	79,15	0,08	0,75	0,00
Cebola	5,00	1,70	0,06	0,01	0,37	0,02	0,42	0,00	0,02	0,02	0,00	0,004	0,85	0,00
Cenoura	75,00	33,75	0,82	0,14	7,86	0,47	1,73	18415,50	ND	0,00	0,00	0,06	15,00	0,00
Cerveja	165,00	69,30	0,50	0,00	6,27	0,00	ND	ND	ND	ND	0,00	-	-	8,09
Chocolate	30,00	156,00	2,31	9,69	17,07	0,33	ND	81,00	1,68	0,21	6,00	-	-	0,00
Conserva de Carne	15,00	30,15	2,02	1,97	0,98	1,38	1,46	108,60	0,05	0,04	58,65	0,51	0,80	0,00
Couve	20,00	6,40	0,38	0,08	1,13	0,18	8,20	1480,00	ND	1,60	0,00	0,01	6,36	0,00
Carne Salgada	65,00	241,80	14,89	19,76	0,00	1,89	ND	26,00	ND	0,00	61,10	1,404	2,93	0,00
Ervilha	110,00	92,40	5,90	0,24	17,20	1,69	15,62	656,70	ND	0,00	0,00	0,12	3,08	0,00
Farinha Mandioca	12,00	42,60	0,20	0,04	10,37	0,37	1,68	ND	ND	ND	ND	0,008	0,55	ND
Feijão	110,00	128,34	8,56	0,62	23,22	2,99	ND	0,00	2,53	ND	0,00	-	1,43	0,00
Frango	90,00	188,10	22,78	10,07	0,00	1,14	ND	81,00	0,50	0,31	76,50	0,74	0,66	0,00
Hambúrguer	125,00	312,50	14,71	12,25	36,76	2,81	2,09	100,50	ND	ND	30,64	-	5,63	0,00
Inhame	20,00	13,36	0,30	0,04	2,92	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,01	0,92	ND
Iogurte	140,00	85,99	4,86	4,55	6,52	0,07	0,74	172,20	ND	ND	17,78	-	0,38	0,00

Alimento	quant. (g)	energia (kcal)	proteínas (g)	lipídios (g)	carboidratos (g)	ferro (mg)	vit. c (mg)	vit. a (UI)	vit.e(total) (µg)	α-tocof (µg)	colesterol (mg)	Nitritos (mg)	Nitratos (mg)	álcool (mg)
Laranja	180,00	84,60	1,69	0,22	21,15	0,18	95,76	369,00	0,43	0,43	0,00	-	3,60	0,00
Leite	160,00	98,30	5,26	5,34	7,46	0,08	1,50	201,60	0,14	0,10	21,76	-	0,08	0,00
Lingüiça	30,00	118,80	4,14	10,88	0,81	0,34	ND	ND	0,10	0,05	21,30	0,32	2,96	0,00
Maçã	150,00	85,50	0,23	0,47	22,26	0,11	6,00	66,00	0,99	0,89	0,00	-	3,00	0,00
Macarrão	110,00	236,50	9,24	12,21	22,11	0,99	0,33	473,00	ND	0,18	23,10	0,29	1,32	0,00
Maionese	6,00	23,46	0,07	2,21	0,83	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	0,04	ND
Mamão	170,00	66,30	1,04	0,24	16,68	0,17	105,06	3423,80	ND	ND	0,00	-	3,40	0,00
Manteiga	5,00	35,84	0,04	4,06	0,00	0,01	ND	152,90	0,08	0,08	10,95	-	0,0025	0,00
Margarina	5,00	35,82	0,04	4,02	0,03	ND	0,01	165,35	2,32	0,59	ND	-	0,0025	0,00
Mate	150,00	49,05	N	0,05	12,56	0,02	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	0,00
Milho	100,00	108,00	3,32	1,28	25,11	0,61	6,20	217,00	0,62	0,04	0,00	0,26	4,50	0,00
Óleo de Soja	10,00	88,40	0,00	10,00	0,00	0,00	ND	ND	10,32	0,81	0,00	-	0,07	0,00
Ovo	50,00	78,96	6,07	5,58	0,60	1,05	ND	260,00	ND	0,39	273,80	0,05	0,50	0,00
Pão Doce	50,00	134,00	3,75	0,70	28,15	0,60	ND	ND	ND	ND	ND	0,13	0,38	ND
Pão Francês	50,00	145,00	4,55	1,50	27,70	0,35	ND	0,00	0,60	0,06	1,50	0,13	0,38	0,00
Peixe	120,00	436,80	34,68	31,32	4,08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	1,32	ND
Peixe Enlatado	30,00	59,10	8,64	2,46	0,00	0,57	ND	24,00	ND	1,51	19,50	-	0,33	0,00
Pimentão	7,00	1,25	0,04	0,02	0,27	0,06	7,80	27,14	ND	0,05	0,00	-	0,74	0,00
Pinga	35,00	103,75	0,00	0,00	0,00	0,01	ND	0,00	ND	ND	0,00	-	-	22,38
Pipoca	25,00	114,00	2,45	5,45	14,78	0,53	ND	0,00	ND	0,00	0,00	0,065	1,13	0,00
Pizza	120,00	283,20	14,40	9,96	33,96	2,64	9,60	756,00	ND	ND	21,60	0,31	1,44	0,00
Presunto	24,00	53,04	6,99	2,56	0,00	0,27	0,05	2,16	0,12	ND	23,04	0,41	2,52	0,00
Pudim	130,00	144,30	4,55	5,07	20,67	0,00	0,91	208,00	ND	0,00	18,20	-	0,35	0,00
Queijo Minas	30,00	112,05	10,29	15,09	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	0,02	ND
Refrigerante	165,00	64,35	0,00	0,00	16,50	0,08	ND	ND	ND	ND	0,00	-	-	0,00
Repolho	20,00	4,20	0,19	0,05	0,95	0,08	4,86	17,20	ND	0,00	0,00	0,01	10,4	0,00
Requeijão	28,00	97,73	2,11	9,76	0,74	0,34	ND	399,56	ND	0,18	30,72	-	0,08	0,00
Salgado	110,00	487,30	15,50	29,55	39,91	1,31	0,77	ND	ND	ND	ND	-	-	ND
Sorvete	80,00	161,81	2,89	8,60	19,07	0,07	0,42	326,64	0,28	0,05	35,49	-	-	0,00
Toddy	15,00	57,15	0,75	0,45	12,53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	ND
Tomate	54,00	10,26	0,48	0,11	2,34	0,26	9,50	611,82	0,26	0,18	0,00	-	3,13	0,00
Vinho Tinto	120,00	89,41	0,25	0,00	2,96	1,14	ND	ND	ND	ND	0,00	-	-	11,65