

# NEOPLASIAS MALIGNAS INTESTINAIS E SUA CORRELAÇÃO COM ALIMENTAÇÃO E MICROBIOTA

Ana Paula de Araujo Alves<sup>1</sup>, Andréa Reis Cordeiro<sup>1</sup>, Layra França de Azevedo<sup>1</sup>.

Dalila Ferraz Lima Ferreira Caran<sup>2</sup>.

- 1- Acadêmicas do curso de Nutrição
- 2- Nutricionista. Mestre em Gestão Pública – Professor Multivix – São Mateus

## RESUMO

O câncer colorretal é uma neoplasia que afeta milhares de pessoas todos os anos. Alguns estudos e evidências científicas vem sugerindo que a composição da microbiota intestinal tem forte relação com a ocorrência deste tipo de carcinoma. A alimentação é apontada como um fator determinante para o desequilíbrio das colônias intestinais de microrganismos, estando, consequentemente, relacionada ao desenvolvimento de câncer colorretal. Nesta perspectiva, destaca-se como um dos pontos críticos e fature de risco o elevado consumo de carnes vermelhas processadas e/ou preparadas em churrasqueiras que utilizam carvão, uma vez que o preparo dos alimentos nestas condições desencadeia a liberação de compostos químicos que são potencialmente cancerígenos. Este estudo tem como objetivo esclarecer o papel e mecanismos da nutrição e alimentação como via de prevenção contra a disbiose e consequentemente neoplasias intestinais. Para fundamentação dos argumentos propostos foram utilizados periódicos obtidos através dos bancos de dados do *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*, publicados entre o período compreendido entre 2011 e 2021, sendo estes utilizados como fontes para a fundamentação teórica. Sendo assim, constatou-se que, de fato, um padrão alimentar pode ser decisivo para a aparição de ambas as condições, entretanto a alimentação também pode ser uma ferramenta fundamental para a prevenção, tratamento ou manutenção da microbiota intestinal de indivíduos com câncer colorretal.

**Palavras-Chave:** Câncer; Colorretal; Alimentação; Consumo de Carnes; Probióticos; Microbiota.

## 1. INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que no Brasil, em 2020, cerca de 40 mil novos casos de câncer colorretal (CCR) foram diagnosticados, afetando, em proporções semelhantes, indivíduos do sexo feminino e masculino. Os hábitos alimentares e o estilo de vida da população são apontados, mediante grau de influência, como os principais fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de carcinoma, seguidos pelos aspectos relacionados à faixa etária, genética, histórico de doenças inflamatórias pré-existentes e fatores ambientais (INCA, 2020).

O intestino grosso, onde estão situados os segmentos do cólon e reto no corpo humano, é um dos principais habitats de milhares de diferentes espécies

de microrganismos. Alguns fatores podem interferir na quantidade e na diversidade destes microrganismos, modificando as características naturais da microbiota intestinal, alterando seu estado saudável para um estado de desequilíbrio, quadro denominado de disbiose intestinal (MAHAN e RAYMOND, 2018).

A implantação deste quadro intestinal pode comprometer o equilíbrio corporal, uma vez que estes pequenos organismos vivos possuem diversas funções em relação à saúde do hospedeiro, como o controle da proliferação celular, a realização de defesa imunológica contra patógenos, além de auxiliar na manutenção do sistema imune (CHEN, *et al.*, 2012), proteção da permeabilidade da barreira intestinal (SNELSON, *et al.*, 2021) e, sob a perspectiva nutricional, contribui para a metabolização de importantes nutrientes, como a vitamina K e vitaminas do complexo B (MAHAN e RAYMOND, 2018).

De acordo com Ross *et al* (2016) o desequilíbrio destes microrganismos no trato intestinal pode acarretar malefícios à saúde do indivíduo. Nesta perspectiva, os estudos desenvolvidos por Tang *et al* (2011), Walker *et al* (2011) e Wang *et al* (2012) corroboram com este conceito, uma vez que nestas pesquisas verificou-se a forte relação existente entre estes exíguos organismos e neoplasias malignas desenvolvidas no trato gastrointestinal inferior.

Juntamente a isto, estudos acerca do consumo exacerbado de carnes vermelhas ou alimentos processados apontam este hábito como a principal via alimentar que aumentam as chances de desenvolvimento de câncer colorretal. Esta relação estabelece-se mediante aspectos relacionados especificamente às formas de preparo destes alimentos, como a queima de carvão ou madeira por exemplo, técnica que propicia a liberação de compostos xenobióticos, os quais são estranhos ao corpo humano, fato este que aumenta as possibilidades de multiplicação de células cancerosas (SIDDIQUE *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2018).

Neste estudo, foi feito um levantamento dos fatores determinantes para a ocorrência do câncer colorretal e do desequilíbrio da microbiota intestinal humana, além de identificar possíveis compostos alimentares que podem vir a contribuir de maneira positiva no processo de manutenção da homeostase corporal, com foco na correlação entre carcinomas intestinais, a presença de

microrganismos que fazem parte da microbiota humana e o papel da alimentação e estilo de vida sobre estes.

## **2. METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA**

O presente estudo classifica-se, quanto à sua natureza, como uma pesquisa do tipo básica, uma vez que esta modalidade, de acordo com Matias-Pereira (2019), tem como principal propósito gerar conhecimento abrangendo fatos verídicos em prol do avanço científico, sem que haja de fato uma aplicação prática.

Ainda segundo o autor supracitado, esta pesquisa classifica-se como de abordagem qualitativa, visto que não utiliza dados que possam ser quantificados, ou ainda que pretendem ser representados através de números e/ou análises estatísticas. O enfoque deste estudo direciona-se à interpretação de fenômenos e compreensão acerca de ações e reações de situações e impactos de um determinado evento.

Quanto aos objetivos estabelecidos para o desenvolvimento deste estudo, tem-se uma pesquisa do tipo exploratória. Marconi e Lakatos (2021) argumentam que este tipo de pesquisa leva em consideração a busca de informações através do levantamento de dados a partir da leitura de materiais já publicados.

A pesquisa exploratória tem a finalidade de propiciar um conhecimento mais aprofundado do problema, tornando-o mais claro ou ainda levantando novas suposições. A pesquisa exploratória abrange levantamento bibliográfico e estudo de exemplos que incentiva a compreensão (GIL, 2017).

De acordo com Marconi e Lakatos (2021), uma pesquisa bibliográfica estabelece-se quando toda e qualquer forma pública de informações científicas é utilizada como fonte para consulta e análise de um determinado assunto. Desta forma, a fundamentação teórica do presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de periódicos publicados em bancos de dados, entre os anos de 2011 e 2021, escritos e publicados em língua portuguesa e inglesa.

Para coleta dos dados deste estudo foram utilizadas as bases de dados do *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*. Foram excluídos os periódicos que não

estavam dentro das datas pré-estipuladas, os que traziam estudos que utilizassem animais e os que não dispunham de seu conteúdo na íntegra. Os termos utilizados na busca foram: “colorectal cancer and diet”, “human microbiota and diet”, “probiotics”, “dietary fiber” e “dysbiosis and cancer”.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 NUTRIÇÃO E CÂNCER**

Os mecanismos da nutrição podem ser associados à gênese de diversas patologias. Sendo assim, dentre o conjunto de fatores de risco que podem ser indicados, a alimentação ou padrão de comportamento alimentar do indivíduo também é apontada como um dos substanciais elementos determinantes para o desenvolvimento de cânceres (INCA, 2021).

Aquino de Brito e Maynard (2019) investigaram a correlação existente entre a adequação alimentar e a ocorrência de câncer dos tipos colorretal, esôfago e mama. O estudo foi realizado mediante a participação de um grupo composto por 70 pacientes voluntários, sendo 64 pessoas do sexo feminino e 6 pessoas do sexo masculino, abrangendo a participação de indivíduos com faixa etária superior a 20 anos, adotando-se como média de idade entre os participantes a idade de 52 anos. A coleta de dados deu-se através do levantamento de informações sobre o padrão de consumo alimentar de cada participante, utilizando-se o questionário WHOQOL-bref, através do qual analisou-se parâmetros relacionados à qualidade de vida dos pacientes, tomando-se como base o preconizado Guia Alimentar para a População Brasileira, versão de 2014. Para fins de análises, na presente pesquisa foram considerados como adequados os seguintes padrões de consumo alimentar: leguminosas 1 a 2 porções/dia; óleos 1 a 3 porções/dia; carnes, pescados e ovos 1,5 a 4,5 porções/dia; laticínios 2 a 3 porções/dia; frutas 3 a 5 porções/dia; hortícolas 3 a 5 porções/dia; e cereais, derivados e tubérculos 4 a 11 porções/dia. Os dados encontrados possibilitaram constatar que mais de 50% dos voluntários não possuem um adequado consumo de frutas, legumes e verduras, cereais e

tubérculos, leite e derivados, sendo possível inferir que a presença de determinados hábitos alimentares pode ser vista como circunstâncias favoráveis ao desenvolvimento de neoplasias.

Uma alimentação com baixo consumo de hortaliças e frutas pode ser definida como uma das principais causas para o desenvolvimento de câncer. Tal fato estabelece-se uma vez que estes alimentos são fontes de diversos compostos essenciais à manutenção da saúde do organismo humano, como por exemplo as vitaminas, fibras, minerais e compostos antioxidantes fundamentais para a homeostase do organismo (MIOLA e PIRES, 2020).

No que se refere a atividade de células com potencial para carcinogênese Mahan e Raymond (2018) verificaram que a alimentação pode remodelar/converter o processo, reduzindo a velocidade da multiplicação de qualquer partícula celular com habilidade de promover um carcinoma. Os autores citam as vitaminas A, C e E, além de alguns minerais como o selênio e o zinco, como componentes dietéticos potencialmente inibidores de células carcinogênicas. Destacam ainda alguns constituintes vegetais, chamados de fitoquímicos, que dispõem de propriedades protetoras, atuando mutuamente com os receptores na superfície celular, permitindo assim a ação da cascata da tradução de sinal, resultando na translocação de um agente para o núcleo, desta forma, agindo sob células cancerosas. O licopeno, polifenóis, flavonóides, são alguns exemplos desses fitoquímicos.

As frutas são consideradas alimentos de destaque quando se trata de fontes de fibras, micronutrientes e fitoquímicos. Estes compostos atuam no organismo contribuindo para a proteção contra espécies reativas de oxigênio, os quais promovem danos ao DNA, com a padronização da diferenciação celular e por consequência, impedem a evolução e/ou desenvolvimento de células cancerígenas. Os compostos enxofrados (contidos em alimentos como o alho, alho-poró, cebola, cebolinha, brócolis, nabo, couve, rúcula), polifenóis (identificados em legumes, frutas, chá-verde, chá-preto) e carotenoides (existentes em frutas amarelas, laranjas, verdes-escuros e vermelhos), que estão presentes nas frutas apresentam função antioxidante, possibilitando

detoxificação, capacidade antiproliferativa, atuando na modulação imunológica e hormonal para o organismo (MIOLA e PIRES, 2020).

O Guia Alimentar para a População Brasileira determina que para um padrão de alimentação ser considerado como equilibrado deve englobar o consumo adequado de frutas, vegetais, leguminosas e alimentos integrais, sendo ideal a ingestão de 5 porções diversificadas dos alimentos destes grupos, em quantitativo de pelo menos 400g/dia no total (BRASIL, 2014).

Considerando que a alimentação é um fator importante para o desenvolvimento do câncer, a adaptação do padrão alimentar faz-se necessária, tanto para a prevenção como também ao longo do tratamento da doença. Implementar modificações nos fatores que estabelecem padrões quanto aos hábitos alimentares, mantendo-os adequados, tem potencial de inibir a rápida evolução do tumor, promovendo ainda melhorias do estado nutricional do indivíduo, proporcionando melhor aceitação do paciente ao tratamento, o que resulta em uma mudança no perfil do prognóstico desses indivíduos (AQUINO DE BRITO e MAYNARD, 2019).

### 3.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O corpo humano é o habitat de uma grande diversidade de organismos microscópicos, em especial as bactérias. Estes microrganismos estão localizados em diversas partes do organismo, denominadas sítios de localização, onde pode se destacar o trato respiratório, digestivo, pele, boca e órgão urogenital. A quantidade destes microrganismos no cólon pode ultrapassar o número de genes humanos, sendo o valor aproximado de até  $10^{12}$  UFC/mL; já no estômago e no duodeno essas quantidades podem variar em um número de  $10^1$  a  $10^2$  UFC/mL; enquanto no jejuno e no íleo a concentração de microrganismos é de  $10^4$  a  $10^8$  UFC/mL. Isso torna a área do cólon o maior sítio de vivência de uma parte dos microrganismos que compõe o microbioma do sistema gastrointestinal inferior (SGI) (MAHAN e RAYMOND, 2018).

Alguns elementos podem impactar na estabilidade microbiológica do ambiente intestinal, sendo a alimentação, fatores genéticos e nível de estresse

alguns dos fatores que podem exercer influência promovendo desequilíbrios no perfil de microrganismos presentes na microbiota humana. Esse processo de mutabilidade negativa sobre a microbiota intestinal é chamado de disbiose. O processo de fermentação de carboidratos, fibras e de alguns resíduos de proteínas, realizado por bactérias é mais abundante no intestino grosso. Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCS) e a vitamina K são alguns exemplos de nutrientes essenciais à saúde produzidos como resultado da ação bacteriana no cólon (ROSS *et al.*, 2016).

A relação entre composição da microbiota intestinal e resposta bacteriana frente a adesão de um padrão de alimentação controlado por um período de 10 semanas foi objeto de um estudo desenvolvido por Walker *et al.*, (2011). Participaram da pesquisa um grupo de 14 voluntários do sexo masculino, os quais possuíam síndrome metabólica, índice de massa corporal acima de 27 Kg/m<sup>2</sup>, circunferência da cintura acima de 102 cm e concentração de glicose sanguínea acima de 6,0 mmol/l. Para análise da composição da microbiota intestinal amostras fecais foram coletadas. Os participantes receberam controle sobre a dieta por todo o período do estudo, em síntese o controle dos macronutrientes: carboidratos, proteínas e lipídeos. Ao final do estudo, foi possível constatar uma mudança na composição da microbiota intestinal. Detectou-se na amostra analisada de seis dos quatorze participantes, a existência de cerca de dez espécies de microrganismos, destacando-se as classes de microrganismos do tipo *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Firmicutes*.

Os autores descrevem que a inclusão de amido resistente e carboidratos não-digeríveis podem melhorar a composição do perfil de microrganismos que habitam o intestino humano, favorecendo a proliferação de cepas que apresentam benefícios ao hospedeiro, e podem diminuir os riscos de desenvolver CCR, assim como outras doenças, em indivíduos acima do peso (WALKER *et al.*, 2011).

### 3.3 CÂNCER COLORRETAL

Câncer, neoplasias malignas e carcinomas são termos com conceito sinônimos, uma vez que sua origem se dá mediante à condição em que uma célula dá início a um processo de crescimento fora de controle, sendo capaz de invadir regiões próximas ou se espalhar para outros órgãos ou tecidos, e, em casos avançados, pode se agravar de tal forma a afetar irremediavelmente o estado de saúde do indivíduo (AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2018).

O CCR, em particular, é caracterizado por ser uma neoplasia maligna, que afeta uma determinada porção do intestino grosso, com localização entre a área do cólon, estendendo-se até o reto. O diagnóstico precoce pode ser realizado através de três exames: análise de sangue oculto nas fezes, retossigmoidoscopia e colonoscopia. A maior parte dos casos de câncer não manifesta sintomas nos estágios iniciais, sendo que, quando os apresenta, os mesmos são comuns às alterações no hábito/função intestinal, como prisão de ventre e diarreia, podendo ainda ser identificados a presença de sangue nas fezes, dor e sangramento anal na evacuação, dor abdominal, perda de peso, anemia, massa abdominal, entre outros. O diagnóstico se dá por meio da retirada de uma amostra da lesão suspeita, feita através da introdução de um aparelho pelo reto (endoscópio), para a qual posteriormente será realizada a biópsia. O tratamento segue de acordo com o tamanho, a posição e a dimensão do tumor, sendo uma doença frequentemente curável. A primeira etapa do tratamento é cirúrgica, processo em que ocorre a retirada da parte do intestino afetada e os gânglios linfáticos dentro do abdômen. A segunda opção terapêutica é a radioterapia associada ou não a quimioterapia, com o objetivo de eliminar as células tumorais ou aliviar sintomas causados pela doença através da radiação (INCA, 2020).

Em uma pesquisa realizada por Arnold *et al.*, (2017) foram levantadas informações acerca de diversos países quanto à incidência (número de casos) e níveis de mortalidade do câncer colorretal. O estudo categorizou 37 países em três grupos distintos, sendo o primeiro grupo dos países que possuem dados de alta incidência e alta mortalidade de CCR, o segundo grupo alocando os países que possuem alta incidência, entretanto, as taxas de mortalidades são baixas e,



por fim, o terceiro grupo onde estão os países em que tanto as taxas de incidência quanto a de mortalidade estão em números reduzidos.

De acordo com os resultados encontrados pelos autores supracitados, o Brasil está inserido no primeiro grupo dos países avaliados, sendo que até o ano de publicação da pesquisa, considerando o período de uma década de monitoramento dos casos, pôde-se verificar um aumento na incidência de casos de CCR, bem como a elevação da taxa de mortalidade relativa a este tipo de carcinoma (ARNOLD *et al.*, 2017).

O Instituto Nacional de Câncer estima que até o ano de 2022, em território brasileiro, aproximadamente pouco mais de 41 mil novos casos de câncer de colorretal sejam registrados (INCA, 2020).

Segundo o *American Institute for Cancer Research* (2018), muitos casos de cânceres podem ser prevenidos. Manter um padrão alimentar/nutricional saudável, peso adequado, evitar o uso de tabaco e o consumo de álcool, além da manutenção da prática regular atividades físicas, são alguns exemplos de estratégias aplicáveis e funcionais de grande potencial para restringir o número de novos casos de câncer.

### **3.3.1 Fatores determinantes para o aparecimento de CCR**

Dentre os principais fatores de riscos determinantes para o surgimento do câncer colorretal destaca-se: padrão de alimentação composto por alimentos de baixa qualidade nutricional, consumo excessivo de carnes vermelhas assim como de carnes processadas, faixa etária dos indivíduos (principalmente quanto à população com idade correspondente a 50 anos ou mais), hábitos de vida como o etilismo e tabagismo, fatores genéticos e sedentarismo (INCA, 2020).

Hoffmeister *et al.*, (2013) conduziram um estudo para determinar a relação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a instabilidade de microssatélites de alto nível – Síndrome de Lynch. Os autores explicam que essa alteração dos microssatélites de alto nível é um fator genético e uma das alterações que surgem em quadros de CCR hereditário não poliposo (CCHNP). O estudo foi executado em 22 hospitais, englobando análises referentes aos quadros clínicos de 1.215 pacientes que possuíam câncer colorretal com idade média de 69 anos.

Junto a este grupo participaram também um total de 1.891 pacientes, sendo estes incluídos no grupo de controle, sem histórico de diagnóstico de CCR. A faixa etária média dos participantes foi de 70 anos. Pôde-se constatar que o fator genético tem grande importância em relação a gênese de CCR, uma vez que os pacientes do estudo que possuíam diagnóstico de CCR também apresentavam histórico da doença em suas famílias, fator não identificado nos participantes do grupo de controle. Destaca-se também uma alta proporção no número de fumantes dentre os participantes do grupo de pacientes com CCR. Além disso, a pesquisa demonstrou, uma associação à ocorrência do CCR com excesso de peso, visto que a variação do IMC dos pacientes estava na faixa de 25 e 30 Kg/m<sup>2</sup>. Constatou-se também a incidência de CCHPN limitado às mulheres participantes do estudo, principalmente aquelas que faziam uso de medicação para reposição hormonal pós-menopausa.

A relação entre o padrão de consumo de alimentos com potencial pró-inflamatório e a incidência de câncer colorretal foi investigada por Wesselink *et al.*, (2021). A metodologia para coleta dos dados utilizada na pesquisa foi um questionário investigativo acerca do padrão de escolhas alimentares dos indivíduos, possuindo, portanto, caráter semiquantitativo, o qual foi aplicado a 1.478 pacientes imediatamente após a realização do diagnóstico e para 1.334 pacientes que já possuíam seis meses de diagnóstico. Após análises dos dados obtidos através dos questionários aplicados, constatou-se que os participantes possuíam uma dieta mais inflamatória, identificando-se alta concentração das citocinas pró-inflamatórias, em particular a TNF- $\alpha$  e da proteína de alta sensibilidade C-reativa. Durante o período do estudo, 279 mortes ocorreram e houve um total de 228 recorrências do câncer. Apesar de não conseguirem determinar a associação deste padrão alimentar com todos os casos de reaparecimento da doença e morte, os autores alertam para a existência de ligação entre o potencial de uma alimentação pró-inflamatória com o surgimento de CCR.

Considera-se o consumo elevado de carnes como fator associado à evolução de neoplasias colorretais. Tal fato se dá mediante ao método de preparo destes alimentos, assim como a metabolização exorbitante de proteínas

na região do cólon, já que ambos os fatores culminam na criação dos compostos que sinalizam impactos tóxicos à mucosa intestinal. Além disso, o baixo consumo de leite e derivados pode ser visto como um fator de risco para neoplasia. O cálcio se liga aos ácidos biliares e às gorduras, diminuindo o material tóxico intraluminal, reduzindo a proliferação de células do epitélio do intestino grosso e proporciona a diferenciação e apoptose em células colorretais normais e tumorais, consequentemente produzindo uma ação anticancerígena (AQUINO DE BRITO e MAYNARD, 2019).

### **3.3.2 Consumo de carnes**

O consumo em grande quantidade de carnes vermelhas e de carnes processadas apresenta-se como fator de risco veiculado ao aparecimento de cânceres que afetam o sistema gastrointestinal. Compostos xenobióticos, ou seja, substâncias químicas estranhas ao corpo humano capazes de causar prejuízos à saúde, chamados de Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (HAP) tem sido apontados como possíveis agentes responsáveis. Os HAPs são gerados a partir da queima incompleta de materiais orgânicos, como por ex.: óleo, madeira e carvão. Isso faz com que uma das vias de contaminação destes compostos seja através da alimentação, visto que estes materiais orgânicos são utilizados no processo de cocção ou fabricação de carnes assadas, defumadas ou grelhadas na churrasqueira (INCA, 2021).

Siddique et al., (2020) realizaram um estudo para determinar as concentrações de moléculas carcinogêneas em carnes grelhadas em churrasqueiras que utilizam a queima do carvão. Foi identificada a presença de seis HAPs, sendo eles: naftaleno, fluoreno, fenantreno, antraceno, fluoranteno e pireno. Em conclusão, foi estabelecido que dentre os seis HAPs encontrados, o naftaleno foi o que apareceu em maior quantidade. Além disto, o estudo constatou que quanto maior a presença de gordura na carne, maior irá ser a produção de HAPs.

Ainda sobre a relação do consumo de carnes grelhadas em churrasqueiras que utilizam carvão e o processo de carcinogênese, devido à presença dos compostos HAPs, Jiang *et al.*, (2018) coordenaram um estudo cujo

intuito foi determinar os níveis de contaminação de 15 tipos de HAPs em carnes grelhadas, além de investigar esta contaminação em carnes preparadas através de processo de fritura. Os resultados encontrados demonstram que as concentrações dos 15 tipos de HAPs ficaram entre 8,30 e 341 µg/Kg de alimento, sendo que os dados foram avaliados em 52 amostras de carnes. Em suma, os autores explicam que, considerando o padrão de alimentação da população estudada, o qual apresentava-se com baixo consumo de carnes preparadas com as técnicas culinárias mencionadas, a população terá pouco contato com os compostos investigados, portanto, os valores de HAPs encontrados podem ser considerados como faixa de concentração aceitável. No entanto, para indivíduos que possuem o costume de consumir estes alimentos grelhados em churrasqueiras a carvão e/ou preparados através de fritura, as taxas encontradas de HAPs podem ser consideradas como fator de risco para ocorrência de carcinomas intestinais.

Papier et al., (2021) realizaram um estudo no Reino Unido para determinar a relação do consumo de carne vermelha e processada e o risco para 25 tipos de doenças. Os autores desta pesquisa conseguiram constatar que o consumo de 70g por dia de carne vermelha processada e carne vermelha não-processada já seria considerado um valor de alto risco para o desenvolvimento de pólipos no cólon. O INCA (2021) explica que os pólipos no cólon, uma massa formada por um agrupamento de células, na maioria das vezes são benignos, entretanto alguns podem evoluir e dar origem a tumores malignos.

## **4. FATORES QUE AFETAM A DISBIOSE E O CCR**

### **4.1. FIBRAS ALIMENTARES**

As fibras são componentes alimentares que, por falta de enzimas digestivas, não são metabolizadas pelo organismo humano, portanto, o papel de digestão das fibras fica por conta dos microrganismos presentes no SGI, essencialmente no intestino grosso (MAHAN e RAYMOND, 2018).

Sabe-se que uma dieta com baixo teor de gordura e alto consumo de fibras alimentares pode ser eficaz na redução da resposta inflamatória intestinal e melhora no quadro de disbiose. Tal fato pôde ser constatado em um estudo realizado com 18 pacientes portadores de quadro clínico de colite ulcerativa. Após intervenções realizadas no padrão alimentar dos participantes da pesquisa, realizando modificações priorizando o consumo de alimentos de boa qualidade nutricional, identificou-se um aumento na quantidade de AGCCs, sendo os tipos encontrados: ácidos propiônico, butírico e acético. Além disso, verificou-se também mudança na composição microbiana, bem como aumento significativo de Bacteroidetes (FRITSCH *et al.*, 2021).

A colite ulcerativa constitui-se em uma patologia inflamatória intestinal que apresenta úlceras profundas, limitando a superfície da mucosa da parede intestinal, restringindo-se a área do intestino grosso (cólon) até o reto, havendo uma das principais complicações a evolução para o câncer colorretal (MAHAN e RAYMOND, 2018).

Fechner, Fenske e Jahreis (2013) buscaram determinar efeitos do consumo de fibras vegetais sobre possíveis fatores de riscos de câncer colorretal. O estudo foi concluído com a participação de 76 voluntários saudáveis, entre 20 e 45 anos de idade. Após observação dos resultados dos exames fecais, foi determinado que uma das espécies em particular, *Lupinus angustifolius*, demonstrou funcionalidade de recuperação da função da microbiota intestinal, melhorando a consistência das fezes, otimizou o tempo de trânsito intestinal, produziu AGCCs, diminuiu o valor do pH e a exposição contra colonócitos com potencial carcinogênico, reduzindo assim o risco de desenvolvimento de CCR. Através dos resultados obtidos, os autores determinaram que a quantidade de 50g por dia de fibras dietéticas vegetais são suficientes para possíveis contribuições para prevenção de alguma neoplasia colorretal.

As fibras possuem um propósito importante na função do trato gastrointestinal, sendo responsável por dissolver a substância fecal, reduzindo o tempo de fluxo e expandindo o peso das fezes. A extensa cadeia de carboidratos dietéticos e mucinas presentes nestes compostos protegem a flora intestinal,

alcançam o cólon promovendo assim produtos de fermentação, principalmente o acetato, propionato e o butirato, sendo estes AGCCs que influenciam a apoptose, cessando a diferenciação e o ciclo celular. As recomendações atuais para consumo adequado contemplam a ingestão de 30g de fibras/dia através da alimentação (MIOLA e PIRES, 2020).

O consumo elevado em gordura atrelado à deficiente ingestão de fibras alimentares e grãos integrais aumenta a duração do tráfego intestinal, contribuindo assim com a propagação de bactérias patogênicas e ocasionando na ruptura dos ácidos biliares, o que pode desencadear a geração de maior quantidade de agentes carcinogênicos potenciais, facilitando o contato destes com a mucosa intestinal (AQUINO DE BRITO e MAYNARD, 2019).

Os AGCCs, resultado da ação bacteriana, possuem um receptor 43 acoplado à proteína G, chamado de GPR43, amplamente encontrado nos tecidos adiposos e em células do intestino grosso. Tang *et al.*, (2011) demonstraram como a expressão do GPR43, que além de atuar como receptor de AGCCs, também atua quanto aos compostos propionato e butirato especificamente, poderia afetar células de cânceres colorretais. Eles avaliaram a expressão do receptor GPR43 em tecidos normais do cólon humano e, também, em tecidos do cólon humano em que apresentavam células cancerígenas. Nas amostras de tecido saudáveis a expressão do receptor era relativamente normal. Em contrapartida, os tecidos do cólon que apresentavam adenocarcinomas malignos foram os mais afetados, a imunorreatividade do GPR43 foi reduzida em cerca de 80% nas amostras de tecidos. Os autores examinaram a expressão do GPR43 em células de câncer de cólon sob tratamento *in vitro* com AGCCs, as células da linhagem HCT8 de câncer de cólon se mostraram mais propensas à morte celular ocasionada pela adição de propionato ou butirato.

Cabe ressaltar que podem existir diferenças entre tipos de microrganismos que colonizam a microbiota intestinal de pacientes diagnosticados com câncer de cólon e reto, quando comparados a indivíduos saudáveis. Em um estudo realizado em Shanghai, na China, o qual contou com a participação de 46 pacientes com diagnóstico de CCR e 56 voluntários

saudáveis, sendo que os indivíduos participantes possuíam faixa etária de 40 e 77 anos, a composição da microbiota intestinal foi analisada através de coleta de amostras fecais de todos os pacientes e voluntários envolvidos. Os resultados das análises demonstraram diferenças de microrganismos existentes na microbiota dos participantes mediante a condição do estado de saúde, além de identificarem que houve considerável redução na produção de AGCCs nos indivíduos portadores de CCR e ainda, pode-se constatar a presença de espécies dos gêneros *Porphyromonas*, *Escherichia/Shingella*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Peptostreptococcus*, que são organismos característicos patogênicos esperados na microbiota de indivíduos com CCR. Já no grupo de voluntários, a espécie mais predominante encontrada fora do filo *Bacteroidete*, o que é esperado em indivíduos saudáveis (WANG *et al.*, 2012).

#### 4.2 PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS

Os prebióticos constituem-se em componentes alimentares que atuam como substratos fermentáveis para os microrganismos que compõem a microbiota intestinal. Os benefícios que estes compostos apresentam frente à saúde do hospedeiro vão desde a estimulação do sistema imunológico até a promoção de melhora da função cerebral e cognitiva (GIBSON *et al.*, 2017).

Sob outra perspectiva, Hill *et al.*, (2014) esclarecem que os probióticos são, em si, organismos vivos propriamente ditos. Alguns dos possíveis mecanismos de ação dos probióticos são: auxiliar na regulação do trânsito intestinal, metabolização de vitaminas, proteção da barreira e da permeabilidade da mucosa intestinal, neutralização da atividade de células carcinogênicas, e assim por diante.

Alguns aspectos permeiam a categorização do componente em prebióticos ou probióticos. Os prebióticos se apresentam resistentes ao processo de digestão, não sendo metabolizados antes de chegar ao sistema gastrointestinal inferior – intestino grosso –, além de serem suscetíveis ao processo de fermentação realizado por microrganismos intestinais. Em contrapartida, para ser categorizado como um probiótico o componente deve ser resistente às mudanças de pH sobre todo o sistema gastrointestinal até atingir o

intestino grosso, estabilizar-se na parede da mucosa intestinal e ser capaz de apresentar benefícios que favoreçam a homeostase corporal do hospedeiro (MAHAN e RAYMOND, 2018).

Xie *et al.*, (2019) apresentaram um estudo do tipo ensaio duplo-cego clínico randomizado, em que propuseram que prebióticos poderiam melhorar o quadro imunológico de pacientes com neoplasia colorretal, sete dias antecedentes a cirurgia. O estudo foi conduzido contando com a participação de 140 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de CCR e que tinham passado por uma ressecção. Os participantes foram divididos em dois grupos, onde um grupo (70 participantes) recebeu diariamente a dieta padrão acrescida de uma dose de 30g de suplementação composta por prebióticos, durante o período de sete dias; e o outro grupo (70 participantes) recebeu apenas uma dieta padrão, livre de suplementação prebiótica. Os autores puderam constatar que a inclusão de suplementação com prebióticos junto à dieta aumentou e melhorou consideravelmente os níveis das imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos no sistema imunológico dos pacientes. Eles ainda explicam, que durante o estudo, os níveis dos microrganismos das classes *Bacteroidetes*, *Bifidobacterias*, *Escherichia/Shigella* e *Esterococcus* tiveram maior mudança significativa, tendo destaque as espécies *Escherichia/Shigella* e *Esterococcus* por incluírem cepas patogênicas.

Similarmente, Zaharuddin *et al.*, (2019) investigaram o efeito da suplementação de probióticos em pacientes diagnosticados com câncer colorretal e que haviam passado por cirurgia a quatro semanas. A suplementação abrangia seis variáveis de microrganismos das classes *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*. Para a realização deste estudo participaram 52 pacientes, os quais foram subdivididos em dois grupos, onde um grupo recebeu a suplementação e o outro um placebo. O tratamento e acompanhamento da pesquisa seguiu ao longo de seis meses, sendo possível constatar ao final deste período que houve uma considerável redução nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C, IL-22 e TNF- $\alpha$ ), nos participantes que receberam suplementação com probióticos. Em contrapartida,



o grupo que recebeu o placebo mostrou um relevante aumento em algumas das citocinas.

As citocinas são moléculas que tem como objetivo principal movimentar células para regiões inflamadas por conta de alguma lesão ou infecção além de sinalizar e se comunicar o sistema imune (MAHAN e RAYMOND, 2018).

Corroborando com os resultados encontrados na pesquisa supracitada, Escamilla, Lane e Maitin (2012) constataram benefícios promovidos à saúde de indivíduos mediante a suplementação de probióticos, desenvolvendo um estudo demonstrando a ação de dois outros tipos de probióticos, a saber *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus rhamnosus GG*, e seus efeitos na diminuição da ascensão de células de câncer de cólon em vitro. Os resultados obtidos indicam significativa diminuição da invasão de células colorretais cancerígenas, após introdução dos probióticos, modulando a resposta imunológica.

A composição da microbiota intestinal juntamente à adequada execução das funções do sistema imune tem sido abundantemente pesquisada na prevenção e na evolução do câncer. Os probióticos podem destruir substâncias pró-carcinogênicas e enzimas, como por exemplo a urase, nitro-reductase e beta-glucuronidase, compostos que são filtrados por bactérias gram-negativas que modificam os pró-carcinógenos em carcinógenos. Os principais mecanismos utilizados na prevenção do câncer de cólon através dos probióticos incluem a desintoxicação de carcinogênicos alimentares, atividade metabólicas de bactérias que produzem compostos carcinogênicos, a existência de compostos antitumorais, a construção de AGCCs, a capacidade de redução do pH do material colônico, geração de estímulo do sistema imunitário contra proliferação de células cancerígenas, a prevenção de danos no DNA, a entrada de agentes patogênicos e a produção de bacteriocinas e antitoxinas (MIOLA e PIRES, 2020).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese às colocações apresentadas foi possível determinar que a alimentação possui influência direta frente à implantação do estado de disbiose, assim como está associada ao desenvolvimento do CCR. O consumo elevado de carnes vermelhas e de carnes processadas, atrelado a uma alimentação com

considerável potencial pró-inflamatório são fatores veiculados à suscetibilidade de um indivíduo desenvolver o CCR.

Em contrapartida, nos estudos analisados, foi possível observar que houve geração de benefícios relacionados à microbiota de indivíduos com diagnóstico de CCR após a ingestão de prebióticos/probióticos, fibras alimentares e uma adequação na qualidade alimentar, como por exemplo o aumento do consumo de frutas, hortaliças e lácteos. Destaca-se que tais condutas demonstraram-se benéficas tanto para a prevenção como também ao longo do tratamento da doença.

Sendo assim, pode-se constatar o efeito em cascata que a alimentação consegue gerar. Um padrão alimentar de baixo ou inadequado teor nutritivo pode criar um estado de disbiose, afetando os perfis de microrganismos que protegem a barreira intestinal e auxiliam na produção de nutrientes essenciais, permitindo que o ambiente intestinal se torne suscetível ao desenvolvimento de cânceres. Por outro lado, um padrão alimentar nutricionalmente balanceado pode ser a chave para a prevenção do CCR, ou ainda funcionar como um recurso a mais para o tratamento de pessoas que possuem a doença.

## REFERÊNCIAS

AQUINO DE BRITO, D.; MAYNARD, D. D. C. Evaluation of the relationship between nutrition and cancer: A view of the impact on nutritional status and quality of life of cancer patients. **Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 169–175, 2019.

ARNOLD, M *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, [S. l.], v. 66, p. 683-691, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CHEN, W *et al.* Human Intestinal Lumen and Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer. **PLoS one**, [S. l.], v. 7, p.1-9, 2012.

ESCAMILLA, J; LANE, M; MAITIN, V. Cell-free supernatants from probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* GG decreased colon cancer cell invasion in vitro. **Nutrition and Cancer**, [S. l.], v. 64, n. 6, p. 871-878, 2012.

FECHNER, A.; FENSKE, K.; JAHREIS, G. Effects of legume kernel fibres and citrus fibre on putative risk factors for colorectal cancer: a randomised, double-blind, crossover human intervention trial. **Nutrition journal**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1, 2013.

FRITSCH, J; *et al.* Low-fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improve quality of life in patients with ulcerative colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [S.l.], v.19, n.6, p.1189-1199, 2021.

GIBSON, G. R; *et al.* The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Gastroenterology & Hepatology**, [S.l.], v.14, p.491-502, 2017.

GIL, C. A. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**, 6ª ed. - São Paulo: Grupo GEN, 2017. 9788597012934. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788597012934/>>. Acesso em: 26 out. 2021.

HILL, C; *et al.* The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Gastroenterology & Hepatology**, [S.l.], v.11, p.506-514, 2014.

HOFFMEISTER, M. et al. Body mass index and microsatellite instability in colorectal cancer: A population-based study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. Alemanha, v. 22, n. 12, p. 2303–2311, 2013.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da saúde. **Causas e Prevenção – Alimentação: carnes processadas**, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/alimentacao/carnes-processadas>> Acesso em: 3 set. 2021.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da saúde. **Causas e Prevenção – Alimentação: carnes vermelhas**, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/alimentacao/carnes-vermelhas>> Acesso em: 3 set. 2021.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da saúde. **Causas e Prevenção – Alimentação**, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/alimentacao>> Acesso em: 3 set. 2021.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da saúde. **Exposição no trabalho e no ambiente: poluentes – hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA)**, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/poluentes/hidrocarbonetos-policiclicos-aromaticos-hpa>> Acesso em: 1 set. 2021.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da saúde. **O que é câncer?** 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> Acesso em: 1 set. 2021.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da saúde. **Tipos de câncer: câncer de intestino**, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>> Acesso em: 1 set. 2021.

JIANG, D; *et al.* Occurrence, dietary exposure, and health risk estimation of polycyclic aromatic hydrocarbons in grilled and fried meats in Shandong of China. **Food Science & Nutrition**, [S.l.], v.6, p.2431-2439, 2018.

MAHAN, L.K; RAYMOND, J.L. **Krause alimentos, nutrição e dietoterapia** – 14. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

MARCONI, M. A; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de Metodologia Científica** – 9. ed. - São Paulo: Atlas, 2021. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788597026580/>>

MATIAS-PEREIRA, J. **Manual de metodologia da Pesquisa Científica** – 4.ed. – São Paulo: Atlas, 2019.

MIOLA, T. M.; PIRES, F. R. **Nutrição em Oncologia** – 1ª ed. - Barueri [SP]: Editora Manole, 2020. 9788520462614. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462614/>>.

PAPIER, K; *et al.* Meat consumption and risk of 25 common conditions: outcome-wide analyses in 475,000 men and women in the UK Biobank study. **BMC Medicine**, [S. l.], p. 1–14, 2021.

ROSS, A. C; *et al.* **Nutrição Moderna de Shils** – na Saúde e na Doença. Editora Manole, 2016. 11 ed. – Barueri, SP.

SIDDIQUE, R; *et al.* Analysis of PAHs in charcoal grilled rabbit meat with and without additives. **Food Science and Technology**, [S.l.], p.1-6, 2020.

SNELSON, M; *et al.* Processed Foods Drive Intestinal Barrier Permeability and Microvascular Diseases. **Science Advances**, [S.l.], v.7, 2021.

TANG, Y; *et al.* G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v.128, p.847-856, 2011.

WALKER, W, *et al.* Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. **The ISME JOURNAL**, [S, l.], v.5, n.2, p. 220-230, 2011.

WANG, T; *et al.* Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. **The ISME Journal**. China, v.6, p.320-329, 2012.

WESSELINK, E; *et al.* The Association Between the Adapted Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Recurrence and All-Cause Mortality. **Clinical Nutrition**, [S.l.], p.1-8, 2021.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (WCRF/AICR). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report, 2018.

XIE, X, *et al.* Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. **Nutrition**, [S.l.], v.61, p.132-142, 2019.

ZAHARUDDIN, L; *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. **BMC Gastroenterology**, [S.l.], v.19, n.131, p.1-8, 2019.