

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO – ES
HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM – ES

RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM NUTRIÇÃO EIXO EM ATENÇÃO AO
CÂNCER

JULIANA ALMEIDA MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE FIBRAS
ALIMENTARES E MICROBIOTA INTESTINAL NA
INCIDÊNCIA DE CÂNCER COLORRETAL**

CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM - ES

FEVEREIRO/ 2021

ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE FIBRAS ALIMENTARES E MICROBIOTA INTESTINAL NA INCIDÊNCIA DE CÂNCER COLORRETAL

ASSOCIATION BETWEEN FOOD FIBER CONSUMPTION AND INTESTINAL MICROBIOTA IN THE INCIDENCE OF COLORRECTAL CANCER

MOREIRA, Juliana Almeida¹
PASSONI, Talita Mozer Sar²
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira³

RESUMO

O câncer colorretal é uma doença mundial com grande impacto clínico e também econômico, sua ocorrência é determinada por uma variedade de fatores, incluindo fatores hereditários, como também, processos inflamatórios, alterações epigenéticas ou modificações da microbiota intestinal. As fibras alimentares são o componente alimentar mais estudado em relação a composição da microbiota intestinal e os processos inflamatórios gastrointestinais, podendo estar relacionadas com mecanismos de ação para prevenção ou inflamação. O objetivo da revisão é verificar na literatura associação entre consumo de fibras alimentares com a microbiota intestinal e incidência de câncer colorretal. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa em artigos de pesquisa em revista online, no período de 2010 a 2020, utilizados artigos disponíveis relacionados ao tema, priorizando-se àqueles de maior evidência científica. O câncer é de origem multifatorial e a microbiota intestinal não pode ser considerada por si só como carcinogênica. Estudos demonstraram recentemente como a microbiota pode gerar alterações genéticas e influenciar a apoptose e a inflamação, promovendo o desenvolvimento do câncer colorretal, sendo que a disbiose intestinal parece ser um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento do tumor. Com isso, é provável que a microbiota intestinal tenha um efeito direto e/ou ação indireta no desenvolvimento e tratamento do câncer colorretal e o consumo de fibras alimentares tem sido associado a um menor risco de desenvolvê-lo, sendo necessário mais estudos para elucidação.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Fibras alimentares; Carcinogênese intestinal.

ABSTRACT

Colorectal cancer is a worldwide disease with great clinical and economic impact, its occurrence is determined by a variety of factors, including hereditary factors, as well as inflammatory processes, epigenetic changes or changes in the intestinal microbiota. Dietary fibers are the most studied food component in relation to the composition of the intestinal microbiota and gastrointestinal inflammatory processes,

¹Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, nutricionista.juliana@outlook.com.

²Co-Orientador: Nutricionista Especialista, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, terapianutricional@heci.com.br.

³Orientador: Enfermeiro Mestre, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, gustavo.ribeiro@heci.com.br.

and may be related to mechanisms of action for prevention or inflammation. The objective of the review is to verify in the literature an association between the consumption of dietary fiber and the intestinal microbiota and the incidence of colorectal cancer. It is a review of literature of the narrative type in research articles in an online magazine, from 2010 to 2020, using available articles related to the theme, giving priority to those with greater scientific evidence. Cancer is multifactorial in origin and the intestinal microbiota cannot be considered by itself as a carcinogen. Studies have recently shown how the microbiota can generate genetic changes and influence apoptosis and inflammation, promoting the development of colorectal cancer, and intestinal dysbiosis seems to be one of the factors that contribute to the development of the tumor. As a result, it is likely that the intestinal microbiota has a direct effect and / or indirect action on the development and treatment of colorectal cancer and the consumption of dietary fibers has been associated with a lower risk of developing it, requiring further studies to clarify it.

Keywords: Intestinal microbiota; Food fibers; Intestinal carcinogenesis.

1 INTRODUÇÃO

Uma estimativa mundial do ano de 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos, sendo o câncer colorretal (CCR) o terceiro mais incidente, com 1,8 milhão de casos novos. Ainda, é o terceiro tipo de câncer mais frequente nos homens, com 10,9% e o segundo mais incidente nas mulheres, com 9,5% (BRAY et al, 2018).

É uma doença mundial com grande impacto clínico e também econômico, sua ocorrência é determinada por uma variedade de fatores, o que inclui fatores hereditários, como também pode estar associado a vários processos inflamatórios, alterações epigenéticas ou modificações da microbiota intestinal (KORNILUK et al, 2017).

A idade e o sexo masculino podem representar fatores de risco para o desenvolvimento do CCR, como também a história familiar, a presença de Doença Inflamatória Intestinal (DII), agentes infecciosos e aqueles associados à dieta, como consumo excessivo de álcool, elevado consumo de carne vermelha e processada e obesidade, nos quais os hábitos alimentares são cruciais na conformação da microbiota intestinal (BRENNER et al, 2014).

A patogênese do CCR intrínseca ou adquirida, é multifatorial e de várias etapas. Evidências sugerem que a microbiota intestinal, inflamação crônica,

predisposição genética do paciente e fatores ambientais estão relacionadas à progressão do CCR (SONG et al, 2015).

A microbiota intestinal exerce uma variedade de funções fundamentais diferentes, participando na degradação de nutrientes, na eliminação de xenobióticos (compostos químicos estranhos ao organismo humano) no crescimento e na diferenciação de células epiteliais da barreira intestinal, no peristaltismo local, na resistência à colonização e na erradicação de patógenos, bem como, por último, mas não menos importante, na maturação do nosso sistema imunológico, tendo o intestino como o maior compartimento do sistema imunológico (MOWAT; AGACE, 2014).

A fibra alimentar é o componente alimentar mais estudado em relação a composição da microbiota intestinal e os processos inflamatórios gastrointestinais, podendo estar relacionada com mecanismos de ação para prevenção ou inflamação, provavelmente mediados pela composição da microbiota intestinal (ZE et al, 2015).

Visto que a relação entre componentes alimentares e risco de CCR é complexa e multifatorial, a dieta parece apresentar um papel importante na estrutura da microbiota intestinal, influenciando tanto sua composição quanto a funcionalidade. Desta forma, as mudanças na biodiversidade e composição da microbiota têm consequências a longo prazo na saúde e desenvolvimento no organismo humano (DEEHAN et al, 2017). O objetivo da revisão é verificar na literatura associação entre consumo de fibras alimentares com a microbiota intestinal e incidência de câncer colorretal.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa em artigos de pesquisa em revista online, no período de 2010 a 2020. A busca de periódicos foi realizada em base de dados SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *ScienceDirect*, utilizados artigos disponíveis relacionados ao tema, priorizando-se àqueles de maior evidência científica (revisões sistemáticas, de estudos randomizados e controlados; estudos randomizados e controlados; estudos controlados, coorte ou caso-controle).

Para a busca dos artigos, foram utilizadas como palavras-chave os termos “incidência de câncer colorretal”, “câncer colorretal”, “microbiota intestinal”, “fatores alimentares e influência no câncer colorretal”; “fibras alimentares”, “carcinogênese intestinal”, “alimentação e microbiota intestinal”.

Foram utilizados como critérios de inclusão estudos que avaliaram consumo alimentar em pacientes diagnosticados com câncer colorretal; a associação do consumo de fibras alimentares e influência na microbiota intestinal; em pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 CÂNCER COLORRETAL

3.1.1 Incidência e fatores de risco

O câncer de cólon e reto abrange os tumores que se iniciam na parte do intestino grosso até o ânus, também conhecido como câncer colorretal. É passível de tratamento e, na maioria dos casos, é curável, quando detectado precocemente e sem metástases. Destes tumores iniciam-se a partir de pólipos, que são lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 40.990 novos casos de câncer colorretal (20.520 em homens e 20.470 em mulheres). Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,63 para cada 100 mil mulheres. É o segundo tipo mais frequente, tanto em homens quanto em mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No Brasil a incidência estimada de casos novos de câncer de cólon e reto para 2020 no sexo masculino é de 17.760 e no sexo feminino a expectativa é de 20.470 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). No Espírito Santo a estimativa para o ano de 2020 de casos novos é de 240 para o sexo masculino e de 280 para sexo feminino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais incidente nas Regiões Sudeste (28,62/100 mil) e

Centro-Oeste (15,40/100 mil). Na Região Sul (25,11/100 mil), é terceiro tumor mais frequente. Enquanto nas Regiões Nordeste (8,91/100 mil) e Norte (5,43/100 mil), ocupa a quarta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (26,18/100 mil) e Sul (23,65/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (15,24/100 mil), Nordeste (10,79/100 mil) e Norte (6,48/100 mil) é o terceiro mais incidente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

Uma estimativa mundial aponta que para indivíduos do sexo masculino, ocorreu 1 milhão de casos novos de câncer do cólon e reto, sendo o terceiro tumor mais incidente entre todos os cânceres, com um risco estimado de 26,6/100 mil. Para o sexo feminino, foram 800 mil casos novos, sendo o segundo tumor mais frequente com taxa de incidência de 21,8/100 mil. As maiores taxas de incidência por câncer de cólon e reto foram encontradas nos países da Europa (por exemplo, na Hungria – primeiro lugar entre o sexo masculino; Eslovênia, Eslováquia, Holanda e Noruega – primeiro lugar entre sexo feminino), Austrália/Nova Zelândia, América do Norte e Leste da Ásia (FERLAY et al, 2019).

Vários fatores podem afetar o risco de uma pessoa desenvolver câncer colorretal, sendo eles idade igual ou acima de 50 anos, obesidade, inatividade física, tabagismo prolongado, alto consumo de carne vermelha ou processada, baixa ingestão de cálcio, consumo excessivo de álcool e alimentação pobre em frutas e fibras (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

Existem fatores de origem hereditária que aumentam o risco, os quais incluem histórico familiar de câncer colorretal e/ou pólipos adenomatosos, algumas condições genéticas como a polipose adenomatosa familiar e o câncer colorretal hereditário sem polipose, histórico de doença inflamatória intestinal crônica (colite ulcerativa ou doença de Crohn) e diabetes tipo 2; e ainda fatores como a exposição ocupacional à radiação ionizante (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

3.1.2 Carcinogênese intestinal

O câncer de cólon representa 65% dos cânceres colorretais, com localização preferencial no sigmóide (60%), o câncer retal representa 35% dos cânceres colorretais (FERLAY et al, 2013).

Pode ser classificado em três categorias: a primeira, que representa quase dois terços, é esporádica, devido à sua ocorrência independente da história familiar ou doença inflamatória associada. Esses geralmente aparecem após os 50 anos de idade e resultam de mutações somáticas, que podem ser influenciadas pelo ambiente local e pelas predisposições genéticas dos indivíduos. A segunda categoria refere-se àquele associado a colite e, mais particularmente, à DII, geralmente começando em pessoas mais jovens e aumenta o risco de câncer colorretal. A terceira categoria, cerca de 3 a 5% dos casos, dizem respeito a formas hereditárias: polipose adenomatosa familiar e doença de Lynch (BRENNER et al, 2014).

A microbiota não pode ser considerada por si só como cancerígena. O câncer é de origem multifatorial, e estudos demonstraram recentemente como a microbiota pode gerar alterações genéticas e influenciar a apoptose e a inflamação, promovendo o desenvolvimento do câncer colorretal. A disbiose intestinal parece ser um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento do tumor (SONG et al, 2015; O'KEEFE, 2016).

As comunidades microbianas comensais que habitam o intestino parecem desempenhar um papel não apreciado na carcinogênese intestinal e extra-intestinal. Na gênese do câncer de cólon ou hepatocarcinoma, os micróbios podem mediar atividades de transformação direta, fornecendo metabólitos tóxicos, produtos oncogênicos ou induzindo inflamação (ZITVOGEL et al, 2015).

A inflamação é um processo comumente associado ao câncer, pois envolve a interação de várias células imunes e inflamatórias, quimiocinas, citocinas e mediadores pró-inflamatórios, que podem levar a sinais direcionados à proliferação do crescimento e invasão de células tumorais. Como dito anteriormente, os pacientes com DII apresentam maior risco de desenvolver CCR, e o risco é maior se a inflamação se tornar crônica (7 ou mais anos). Quando a inflamação crônica persiste, é criado um ambiente no qual os mecanismos de vigilância imunológica falham, a inibição das respostas imunes antitumorais leva ao desenvolvimento do tumor (KORNILUK et al, 2017).

Outros fatores relevantes são a extensão e a gravidade da inflamação do cólon, a coexistência com a colangite esclerosante primária (inflamação do ducto biliar/cicatrização) ou células do cólon de aparência anormal (displasia) e histórico familiar, entre as muitas indicações que confirmam a ligação entre a inflamação e a CCR está

a observação de que várias terapias anti-inflamatórias reduzem ou impedem o risco de CCR (MATTAR et al, 2011).

Com isso, a inflamação é identificada como um fator que promove a formação e o desenvolvimento do câncer colorretal. No entanto, a microbiota, em virtude de sua estreita relação com a imunidade, pode estar envolvida em vários mecanismos inflamatórios, principalmente quando é alterada (disbiose). Alguns metabólitos microbianos podem ter efeitos pró-inflamatórios, como por exemplo, certas bactérias são capazes de ativar fatores inflamatórios e desempenhar um papel importante na inflamação associada ao câncer, e os lipopolissacarídeos, presentes em bactérias Gram-negativas, podem atravessar enterócitos e ativar o receptor Toll-like (TLR) 4, levando à ativação de várias vias inflamatórias (GAO et al, 2017).

Conforme supracitado, a disbiose pode ser influenciada pela idade, dieta ou estilo de vida, sendo estes, fatores de risco para o câncer colorretal. A influência da dieta na composição da microbiota é essencial e tem sido amplamente comprovada nos últimos anos. Há nutrientes cujo metabolismo envolve bactérias da microbiota, sendo identificados como protetores contra o câncer, com por exemplo as fibras alimentares, outros estão associados a um risco aumentado de desenvolver câncer colorretal, como elevado consumo de alimentos gordurosos, carne vermelha e processada. Certos metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e certas vitaminas, estão associados a efeitos anti-carcinogênicos. Além disso, o butirato possui propriedades de inibição da proliferação celular e indução de apoptose (SONG, et al, 2015; O'KEEFE, 2016).

Dessa forma, a disbiose contribui para o desenvolvimento do CCR, em parte devido à indução de inflamação crônica, ativando células T reguladoras para desencadear a resposta imune, liberando citotoxinas, sintetizando e secretando produtos de metabólitos (NAKATSU et al, 2015).

3.2 MICROBIOTA INTESTINAL

3.2.1 Composição

No nascimento, o trato digestivo é estéril. Os determinantes pré-natais influenciam a colonização de bactérias na microbiota: modo de parto (parto normal ou cesariana), idade gestacional, dieta e o uso de antibióticos. A composição da

microbiota, específica para cada indivíduo, diversifica-se sob a influência de fatores ambientais (dieta, higiene, uso de drogas). A microbiota atinge sua composição “adulta” por volta dos 3 anos de idade e permanece estável por décadas, mas pode ser perturbada de tempos em tempos por fatores ambientais, o que ocorre disbiose intestinal (BRUNEAU et al, 2018).

A microbiota intestinal representa todos os microrganismos que vivem no trato digestivo humano, localizados principalmente no intestino delgado e no cólon, e a acidez gástrica diminui a colonização do estômago. Cerca de 10^{13} microrganismos são hospedados por seres humanos dentro de seu trato digestivo: bactérias, vírus, leveduras. Estes microrganismos são distribuídos ao longo de um gradiente de concentração ao longo do trato digestivo, sendo a densidade máxima no nível do cólon. A densidade é 100 vezes maior no cólon distal em comparação ao proximal, devido ao aumento de bactérias anaeróbias estritas (BRUNEAU et al, 2018).

Os microrganismos intestinais estão envolvidos na digestão e absorção dos alimentos, o que também pode melhorar no funcionamento da defesa intestinal e promover a maturação do sistema imunológico. Quando o equilíbrio é quebrado, a comunidade microbiana intestinal perturbada parece causar uma variedade de doenças, incluindo a CCR. Havendo diferenças significativas nas comunidades microbianas intestinais entre pacientes com CCR e indivíduos saudáveis (NI et al, 2017).

Recentemente, foi analisado a composição da microbiota humana, o que se compara notavelmente a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e pacientes que sofrem de câncer colorretal. Diferenças significativas foram destacadas na distribuição de diferentes bactérias, tanto na mucosa colônica quanto nas fezes (PAIXÃO; CASTRO, 2016). A microbiota intestinal é um ecossistema que age de forma simultânea e mútua com as células do hospedeiro por um processo de simbiose, no qual nenhum dos dois é prejudicado. O equilíbrio pode ser mantido por meio de uma alimentação sistemática rica em probióticos e prebióticos (SAAD, 2010).

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, sendo eles das espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* as mais usadas como probióticos. Os probióticos são substâncias não digeríveis pelo hospedeiro, sendo as fibras

alimentares benéficas a saúde do indivíduo graças a seu efeito positivo sobre os micróbios benéficos, e seu consumo visa influenciar beneficemente o ambiente intestinal dominado por trilhões de micróbios comensais. São substâncias alimentares compostas basicamente por polissacarídeos não amido e oligossacarídeos (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2017).

3.2.2 Influências alimentares

A dieta mediterrânea tem demonstrado afetar positivamente a microbiota intestinal, com maior consumo de verduras, frutas, gorduras insaturadas e menor consumo de gorduras saturadas (GARCIA-MANTRANA et al, 2018). Parece que o alto consumo de proteína animal, gorduras saturadas e açúcares, afeta a diversidade da microbiota intestinal, já o consumo de leguminosas tem sido relacionado a um risco reduzido de diversas doenças crônicas, incluindo CCR (KROMHOUT et al, 2016).

O aumento do consumo de carnes vermelhas e processadas como fonte de proteínas em vez de leguminosas, tem sido associado ao aumento da incidência e da mortalidade relacionadas ao câncer (GARCIA-MANTRANA et al, 2018). As mudanças nas tendências alimentares das sociedades industrializadas, com menor consumo de fibras, estão associadas ao aumento de doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade e doenças metabólicas associadas, DII e alergias (DEEHAN et al, 2017).

Recentemente, foi sugerido que a ingestão de carne promove um processo inflamatório que leva ao desenvolvimento do CCR, enquanto a ingestão de fibras causa um sinal oposto, com efeito protetor (KOPP et al, 2018). No relatório do *World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research* (2018), demonstrou forte evidência que o consumo de fibra alimentar, assim como ser fisicamente ativo; consumir grãos integrais; consumir produtos lácteos; tomar suplementos de cálcio diminuem o risco de câncer colorretal. Já o consumo de carne vermelha; carne processada; bebidas alcoólicas; estar acima do peso ou obeso aumentam o risco de câncer colorretal.

Estudo de Kromhout e colaboradores (2016) verificou que uma maior frequência de consumo de vegetais verdes cozidos, legumes, frutas secas e arroz integral estava associada a uma diminuição do risco de pólipos retal/cólon, encontrados em populações com alta incidência de CCR. Em particular, o consumo de legumes por pelo menos 3 vezes/semana reduziu o risco em 33%. Além disso, o

consumo de leguminosas também está associado a um menor risco de outras patologias epidemiologicamente relevantes, como diabetes, câncer de mama, câncer de pulmão e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tem sido demonstrado que as leguminosas apresentam fatores anticancerígenos, como antioxidantes, vitaminas, minerais, fitato, ácidos fenólicos, ligninas e fitoestrógenos, flavonóides, isoflavonas e principalmente as fibras alimentares. Este último é indiscutivelmente o componente alimentar mais importante em relação à composição da microbiota intestinal e os processos inflamatórios gastrointestinais (AUNE et al, 2011).

3.3 FIBRAS ALIMENTARES

3.3.1 Tipos de fibras e a influência no CCR

A fibra alimentar é um material comestível que resiste ao processo de digestão, não é digerível ou absorvível por humanos e chega ao cólon de forma intacta. Pode ser parcialmente hidrolisada e fermentada pela flora presente no cólon e fermentada pela sua flora. Apesar da contribuição mínima para a energia total, acredita-se que ela forneça benefícios importantes à saúde, incluindo proteção contra o câncer colorretal (OH et al, 2019).

As fibras solúveis apresentam maior efeito metabólico, promovem melhoria no controle glicêmico na diabetes; reduzem o colesterol sérico; reduzem a diarreia, pois promovem maior absorção de água. As principais fontes incluem: leguminosas, feijões, lentilha, grão de bico, farinha e farelo de aveia e polpa de frutas. As fibras insolúveis apresentam maior efeito mecânico, evitam constipação; aumentam a massa fecal, a maciez das fezes e a frequência da evacuação; diminui o aparecimento de hemorroidas e diverticulites. As principais fontes incluem: farelo de trigo, soja, farinha de centeio, trigo, verduras e hortaliças (ARANDA-OLMEDO; RUBIO, 2020).

A localização da fermentação microbiana no trato gastrointestinal é afetada pela solubilidade da fibra alimentar. A pectina, que é encontrada naturalmente em frutas, é facilmente metabolizada por bactérias no trato gastrointestinal proximal, enquanto a celulose, que está presente em grãos e cereais, é menos solúvel e pode ser fermentada no trato gastrointestinal distal. Assim, as fibras alimentares originadas de diferentes fontes, como grãos integrais, frutas, legumes e verduras podem

impactar de forma diferenciada a diversidade da comunidade microbiana (KOROPATKIN et al, 2012).

O estudo de Kunzmann et al (2015) demonstra uma associação inversa entre a ingestão total de fibra alimentar e o risco de câncer colorretal. Uma meta-análise verificou que com uma alta ingestão de fibra alimentar, em particular fibra de cereais e grãos integrais (fibra insolúvel), está associado a um risco reduzido de CCR (AUNE et al, 2011).

Em uma recente metanálise, OH et al (2019), verificaram que a etiologia do CCR pode variar de acordo com a localização no intestino, e que a associação inversa da fibra alimentar total foi restrita aos cânceres distais e retais. Tal resultado evidencia a importância relativa da fibra de cereal/ grãos (rica em fibra insolúvel) sobre outras fontes de fibra, uma vez que essas fibras são mais susceptíveis de influenciar os cânceres retais e distais.

Fontes de fibras provenientes de leguminosas, frutas e legumes demonstraram-se inversamente associadas a incidência de adenoma, porém as evidências para a prevenção do CCR são mais fortes para fibras de cereais e grãos, com consumo entre 2 a 16 g/dia. Para fibras de vegetais e de frutas, os dados sugeriram uma relação não linear com a ocorrência de CCR, não havendo redução do risco (OH et al, 2019). Com isso, as propriedades das fibras alimentares estão diretamente relacionadas com as propriedades de seus componentes individuais (ARANDA-OLMEDO; RUBIO, 2020).

3.3.2 Mecanismo de atuação das fibras na carcinogênese

As fibras são heterogêneas no que diz respeito à composição química, propriedades físico-químicas e solubilidade, apresentando diferentes composições com base no grau de polimerização, e, portanto, os efeitos de diferentes fontes de fibras podem variar dependendo dessas propriedades no risco de câncer colorretal (HOLSCHER, 2017).

Estudos recentes sugerem que a fibra alimentar aumenta a diversidade da microbiota no intestino e que a microbiota intestinal está associada ao desenvolvimento de câncer colorretal. Os efeitos protetores da fibra podem atuar em diferentes estágios da carcinogênese: a formação inicial de adenomas (lesões pré-cancerosas), o crescimento de adenomas e o desenvolvimento de câncer (FLEMER et al, 2017).

Os efeitos protetores das fibras alimentares contra a CCR, pode ser explicado devido a estimulação do peristaltismo intestinal e redução do tempo de trânsito; modulação da concentração fecal; distribuição e excreção de ácidos biliares secundários que podem atuar como promotores de tumor; aumento do volume fecal; a fibra também pode sofrer fermentação bacteriana para diminuir o pH luminal; promoção do crescimento bacteriano e produção de AGCC no cólon (ARANDA-OLMEDO; RUBIO, 2020).

Com a diminuição do tempo de trânsito intestinal, há uma redução da possibilidade de pró-carcinógenos, carcinógenos e promotores de tumores potenciais interagirem com a superfície mucosa; com o aumento da massa, volume e maciez das fezes, ocorre uma diluição dos carcinógenos; com a redução do pH intestinal, ocorre o processo de fermentação, o que reduzem atividade das enzimas microbianas, a produção de ácidos biliares secundário carcinógenos e a produção de amônia (tóxica); com a fermentação produzem os AGCC, tendo efeito protetor e estimula a proliferação celular (KOROPATKIN et al, 2012).

Os principais AGCC são acetato, propionato e butirato, sabe-se que o butirato é uma importante fonte de energia para o metabolismo celular dos enterócitos do cólon. O acetato e o propionato atingem o fígado e os órgãos periféricos, onde são o substrato para a gliconeogênese e a lipogênese. Além de serem fontes de energia, modulam vários processos no TGI, como a absorção de eletrólitos e água, e têm múltiplos efeitos nas células envolvidas nas respostas inflamatórias e imunológicas. Dessa forma, os AGCC modulam a produção e liberação de quimiocinas e a expressão de moléculas de adesão celular, afeta a migração de leucócitos e induz a apoptose de linfócitos, macrófagos e neutrófilos (VINOLO et al, 2011).

Os AGCC afetam a proliferação, diferenciação e modulação da expressão gênica nas células epiteliais do cólon de mamíferos, possuem propriedades anti-inflamatórias com atenuação na produção das citocinas inflamatórias TNF- α , IL-6 e IFN- γ (ARPAIA; RUDENSKY, 2014).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há um fator único que determine o desenvolvimento do CCR, porém é provável que a microbiota intestinal tenha um efeito direto e/ou ação indireta no

desenvolvimento e tratamento do CCR. O consumo de fibras alimentares foi associado a um menor risco de desenvolver CCR, tendo papel fundamental na prevenção da inflamação intestinal, processo comumente associado ao câncer.

Uma relação entre consumo de fibras alimentares, modulação da microbiota e marcadores inflamatórios mais baixos está se tornando cada vez mais evidente, com isso, a compreensão do papel da diversidade e da função da microbiota intestinal na saúde e na doença são cruciais para elaboração de estratégias específicas para promover a saúde, prevenir e tratar doenças.

Sugere-se mais estudo que relacionem o consumo de fibras alimentares com uso de Questionário de Frequência Alimentar (QFA) em pacientes em tratamento de CCR, e avaliar possível contribuição para o tratamento.

REFERÊNCIAS

ARANDA-OLMEDO, I.; RUBIO, L. A. Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 1-13, 2020.

ARPAIA, N.; RUDENSKY, A. Y. Microbial metabolites control gut inflammatory responses. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111 (6), p. 2058-2059, 2014.

AUNE, D.; CHAN, S. M. D.; LAU, R.; VIEIRA, R. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **BMJ-British Medical Journal**, v. 343:d6617, p 1-20, 2011.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, p. 394–424, 2018.

BRENNER, H.; KLOOR, M.; POX, C. P. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 383, p.1490-1502, 2014.

BRUNEAU, A.; BAYLATRY, M.-T.; JOLY, A. C.; SOKOL, H. Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? **Bulletin du Cancer**, v. 105, p. 70-80, 2018.

DEEHAN, E. C.; DUAR, R. M.; ARMET, A. M.; PEREZ-MUNOZ, M. E.; JIN, M. L.; WALTER, J. Modulation of the gastrointestinal microbiome with nondigestible fermentable carbohydrates to improve human health. **Microbiology Spectrum**, v. 5, p. 1–24, 2017.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; MATHERS, C.; PARKIN, D.M.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; BRAY, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, p. 1941–1953, 2019.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK, M. Incidência e mortalidade por câncer em todo o mundo: IARC CancerBase nº 11 (online). GLOBOCAN 2012 v1. 0. Lyon, França: Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer; 2013.

FLEMER, B.; LYNCH, D. B.; BROWN, J. M. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. **Gut**, v. 66, p. 633–643, 2017.

GAO, R.; GAO, Z.; HUANG, L.; QIN, H. Intestinal microbiota and colorectal cancer. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, p. 757 – 69, 2017.

GARCIA-MANTRANA, I.; SELMA-ROYO, M.; ALCANTARA, C.; COLLADO, M. C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 890-901, 2018.

HOLSCHER, H. D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut Microbes**, v. 8, p. 172–184, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Acesso em: novembro/2020.

KOPP, T. I.; VOGEL, U.; TJONNELAND, A.; Andersen, V. Meat and fiber intake and interaction with pattern recognition receptors (TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10) in relation to colorectal cancer in a Danish prospective, case-cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 107(3), p. 465-479, 2018.

KORNILUK, A.; KOPER, O.; KEMONA, H.; DYMICKA-PIEKARSKA, V. From inflammation to cancer. **Irish Journal of Medical Science**, v. 186, p. 57–62, 2017.

KOROPATKIN, N. M.; CAMERON, E. A.; MARTENS, E. C. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, p. 323–335, 2012.

KROMHOUT, D.; SPAAIJ, C. J. K.; GOEDE, J.; WEGGEMANS, R. M. The 2015 Dutch food-based dietary guidelines. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, p. 869–878, 2016.

KUNZMANN, A. T.; COLEMAN, H. G.; HUANG, W. Y. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the prostate, lung, colorectal,

and ovarian cancer screening trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, p. 881–890, 2015.

MATTAR, M. C.; LOUGH, D.; PISHVAIAN, M. J.; CHARABATY, A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. **Gastrointestinal Cancer Research**, v. 4, p. 53-61, 2011.

MOWAT, A. M.; AGACE, W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. **Nature Reviews Immunology**, v.14, p. 667–685, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/ Espírito Santo e Vitória - estimativa dos casos novos, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/espírito-santo-vitoria>. Acesso em junho/2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/ Estimativa de Câncer no Brasil, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em junho/2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/ Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em junho/2020.

NAKATSU, G.; LI, X.; ZHOU, H.; SHENG, J.; WONG, S. H. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. **Nature Communications**, v. 6, 2015.

NI, J.; WU, G. D.; ALBENBERG, L.; TOMOV, V. T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 10, p. 573–584, 2017.

OH, H.; KIM, H.; LEE, D. H.; LEE, A.; GIOVANNUCCI, E. L.; KANG, S.-S.; KEUM, N. Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose–response meta-analysis of prospective studies. **British Journal of Nutrition**, v. 122, p. 605–615, 2019.

O'KEEFE, S. J. Dietary microorganisms and their metabolites and colon cancer. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, p. 691 – 706, 2016.

PAIXÃO, L. A. da; CASTRO, F. F dos S. Colonization of the intestinal microbiota and its influence on health host. *Universitas: Ciências da Saúde*, Brasília, v. 14, p. 85-96, 2016.

SAAD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Tocantins*, v. 42, p. 1-16, 2006.

SONG, M.; GARRETT, W.S.; CHAN, A.T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. **Gastroenterology**, v. 16, p. 1244–1260, 2015.

VINOLO, M. A. R.; RODRIGUES, H. G.; NACHBAR, R. T.; CURI, R. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. **Nutrients**, v. 3(10), p. 858-876, 2011.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/ AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report, 2018. Disponível em: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>. Acesso em dezembro/ 2020.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINE. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation, 2017.

ZE, X. L.; BEN DAVID, Y.; LAVERDE-GOMEZ, J. A.; DASSA, B.; SHERIDAN, P. O.; DUNCAN, S. H. Unique organization of extracellular amylases into amyloosomes in the resistant starchutilizing human colonic firmicutes bacterium *Ruminococcus bromii*, **Magazine mBio** v. 6, p. 1058–1073, 2015.

ZITVOGEL, L.; GALLUZZI, L.; VIAUD, S.; VE'TIZOU, M.; DAILLE`RE, R.; MERAD, M. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. **Science Translational Medicine**, v. 7, 2015.