

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**EFEITO DAS FIBRAS ALIMENTARES NA DIMINUIÇÃO DA INCIDÊNCIA
DE CÂNCER COLORRETAL**

Victor Masayoshi Wakiyama

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS.....	9
4.1 CÂNCER COLORRETAL E A DIETA.....	9
4.2 CARBOIDRATOS NÃO DIGESTIVEIS.....	11
4.2.1 EFEITOS FÍSICO-QUÍMICOS.....	12
4.2.2 EFEITOS RELACIONADOS À FERMENTAÇÃO.....	12
4.2.3 EFEITOS DIRETOS.....	12
4.3 PECTINAS.....	13
4.4 GALECTINA-3.....	14
4.5 BUTIRATO.....	15

	1
4.6 MICROBIOTA INTESTINAL.....	16
4.7 RECEPTORES DO TIPO TOLL-LIKE.....	17
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÃO.....	22
7. BIBLIOGRAFIA.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC	Ácido Graxo de Cadeia Curta
CCR	<i>Câncer Colorretal</i>
CEI	Células Epiteliais do Intestino
CND	<i>Carboidratos Não Digeríveis</i>
NEC	<i>Entecolite Necrosante</i>
DAMP	<i>Padrão Molecular Associado a Dano</i>
DII	<i>Doença Inflamatória Intestinal</i>
Gal-3	Galectina-3
GaIA	Ácido Galacturônico
HG	<i>Homogalacturano</i>
HMGB1	high-mobility group box-1
LGA	Low Gene Account
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
RG-I	<i>ramnogalacturano I</i>
RG-II	<i>ramnogalacturano II</i>
RRP	Receptores de Reconhecimento de Padrão
TF	Thomsen-Friedenreich
TLR	Toll-Like Receptor

RESUMO

WAKIYAMA, VM. **Efeito das Fibras Alimentares na Diminuição da incidência de Câncer Colorretal**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Câncer (*Cancer*); Colorretal (*Colorectal*); Pectina (*Pectin*)

INTRODUÇÃO: O câncer colorretal é o terceiro mais incidente e o segundo em número de mortes entre os cânceres. Menos de 10% das mortes são por fatores genéticos, sendo o estilo de vida e o padrão alimentar os principais fatores que podem aumentar o risco de se desenvolver a doença. O consumo de fibras alimentares através de frutas e vegetais pode ajudar a diminuir a incidência desse câncer ocasionando uma melhor qualidade de vida. **OBJETIVO:** Discutir a importância do consumo das fibras alimentares, através da ingestão de frutas e vegetais, e seu impacto na diminuição do risco de se desenvolver o câncer colorretal. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão da literatura, por busca ativa de artigos dos últimos 10 anos (agosto de 2012 a agosto de 2021) em base de dados. As referências bibliográficas dos artigos científicos encontrados também foram consultadas. **RESULTADOS:** O câncer colorretal é o terceiro em incidência e o segundo em mortes em relação aos outros cânceres. A mudança de padrões alimentares e do estilo de vida, possuem uma relação inversa ao risco de se desenvolver o câncer colorretal. A alteração do padrão alimentar para o consumo de frutas e vegetais com fibras alimentares resulta em uma melhora no funcionamento do sistema gastrointestinal assim como em um aumento de microrganismos que atuam contra a inflamação intestinal, diminuindo a probabilidade de se desenvolver o câncer. **CONCLUSÃO:** apesar de ainda serem necessários mais estudos sobre as fibras alimentares na diminuição da probabilidade de desenvolver o câncer colorretal, a ingestão de fibras alimentares se mostrou eficaz na diminuição do risco desse desenvolvimento. Mudanças no

estilo de vida e no padrão alimentar, como a diminuição da ingestão de alimentos processados, excesso de carnes vermelhas e/ou processadas, junto ao aumento da ingestão de fibras alimentares a partir de frutas e vegetais, podem diminuir o risco pois a alteração benéfica na microbiota intestinal pode gerar compostos como o butirato, que atua no controle da inflamação intestinal.

1. INTRODUÇÃO

Em 2020, o câncer colorretal (CCR) foi o terceiro tipo de câncer mais incidente e o segundo em mortalidade. Apesar de manter a mesma posição quando comparado a 2018, os números passaram de 1,8 milhão de novos casos para 1,9 milhão e de 881.000 mortes para 935.000 mortes nesse intervalo¹⁻³, observado na Figura 1. Contudo, estudos recentes realizados em 39 países apontam uma mudança de característica, ocorrendo o aumento na incidência de CCR em pacientes com idade menor que 50 anos e uma diminuição em pessoas acima de 50 anos⁴, indicando uma possível necessidade de realizar exames mais precocemente (antes de atingir os 50 anos de idade), como também dar continuidade às investigações para o seu tratamento e a diminuição das chances de incidência⁵.

O CCR, é causado pelo crescimento de células cancerosas no colo, reto ou ceco, devido à supressão da expressão de genes supressores de tumor ou a mutações genéticas como formação de pólipos, adenoma e carcinoma⁵⁻⁶. Outros fatores que impactam na probabilidade de seu desenvolvimento é a presença de doença inflamatória intestinal (DII) e o estilo de vida que se leva, como comportamento sedentário, hábitos alimentares como consumo em excesso de gorduras, carne processada, álcool, alimentos processados, diminuição do consumo de alimentos de origem vegetal, entre outros^{7,8,11}.

O padrão dietético possui grande impacto no aumento do risco de se desenvolver o CCR. Verificou-se que o consumo de grãos, vegetais, frutas, legumes e peixes, junto com a diminuição do consumo de carnes processadas, pode reduzir substancialmente o desenvolvimento da doença, através de potenciais mecanismos com efeito protetor⁹⁻¹⁰. Esses alimentos apresentam fibras alimentares em sua composição e estudos realizados indicam a associação inversa entre o consumo de fibras e o risco de se desenvolver o CCR¹⁰. O consumo de alimentos como frutas e vegetais resulta em um aumento da ingestão de fibras alimentares, componentes químicos presentes na parede celular. Esse

aumento ajuda na modulação da absorção de nutrientes além de atuar em mecanismos inibindo ou retardando o crescimento de células cancerosas^{7, 11}.

A pectina é o principal componente da parede celular dos vegetais, principalmente das frutas, e possui alto grau de complexidade estrutural. A composição química da pectina é heterogênea e abrange uma variedade de polissacarídeos pécicos como os homogalacturanos, ramnogalacturonanos do tipo I e II, entre outros, possuindo características que podem diminuir a incidência de CCR¹¹⁻¹².

Dessa maneira padrões de alimentação com o consumo de alimentos com alto teor de fibras alimentares, podem reduzir drasticamente as chances de desenvolver CCR, podendo atuar diretamente no grau de incidência e mortalidade, além de melhorar a qualidade de vida¹³.

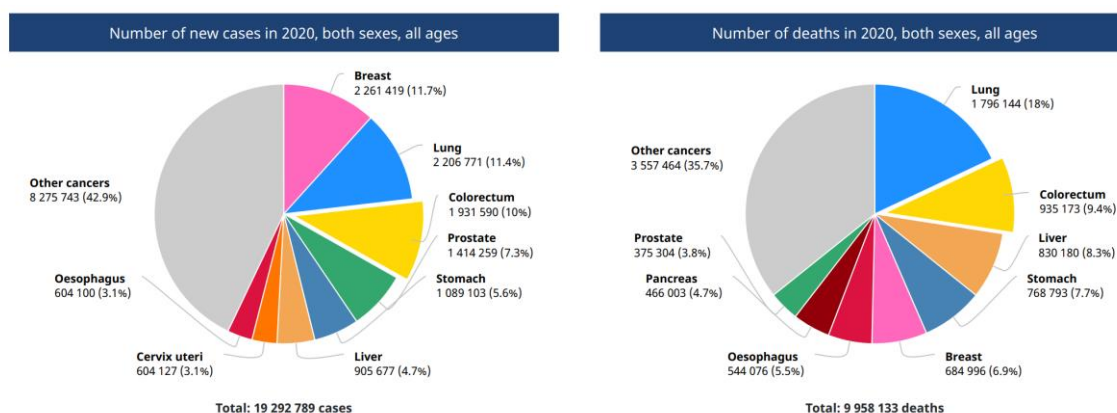


Figura 1 Incidência e mortalidade do CCR apresentam a terceira e segunda colocação, respectivamente. (International Agency for Research on Cancer, Globocan 2020)³.

2. OBJETIVO(S)

Este trabalho tem como objetivo discutir a importância do consumo de fibras alimentares como sendo um fator de relação inversa ao desenvolvimento do câncer colorretal, devido a sua propriedade de alterar a microbiota intestinal que gera produtos como ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que possui função de inibição do crescimento de células cancerosas e induz a crescimento de células epiteliais intestinais. Assim, o trabalho discutirá o papel das fibras alimentares na diminuição da incidência no câncer colorretal de modo a esclarecer aspectos em relação a seus benefícios e sua importância na diminuição da incidência no mesmo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Os artigos selecionados foram os que apresentavam em seu título ou em seu *abstract* as seguintes palavras chaves: câncer (cancer), colorretal (colorrectal) e pectina (pectin), sendo encontrados 28 artigos.

3.2. Critérios de inclusão

Os artigos incluídos foram os que apresentavam em seu *abstract* a correlação entre a ingestão de fibras ou pectina e a incidência de câncer colorretal, resultando em 10 artigos.

3.3. Critérios de exclusão

Artigos excluídos foram os que não apresentavam a correlação entre o consumo de fibras ou pectina com a diminuição da incidência de câncer colorretal ou que eram referentes ao tratamento da doença. Sendo excluídos 18 artigos.

4. RESULTADOS

4.1 Câncer Colorretal e a Dieta

O câncer colorretal é o terceiro mais incidente e o segundo em morte entre os cânceres, sendo que menos de 10% dessas mortes surgem de síndromes hereditárias. O desenvolvimento do CCR é mais comum no intestino grosso, incluindo o colo e o reto e pode surgir ao decorrer dos anos, geralmente a partir de implicações pró inflamatórias, seja oriunda de doenças genéticas ou como resultado do estilo de vida, gerando um aumento na secreção de compostos inflamatórios que irão promover a progressão maligna, podendo gerar modificações genéticas (pólipos, adenoma e carcinoma)^{7,11,17}. A redução progressiva da capacidade das células de desencadear a apoptose e senescência está associada a carcinogênese¹⁵.

Estudos recentes indicam que a ocorrência do CCR vem aumentando em países em desenvolvimento e em países desenvolvidos, principalmente em países ocidentais e ocidentalizados. Isso se deve a fatores comportamentais e aos hábitos alimentares, que incluem consumo de tabaco e álcool, consumo de carne vermelha processada, sedentarismo, o alto índice de massa corpórea e o baixo consumo de fibras alimentares provenientes de frutas e vegetais. Estudos de meta-análise e revisões sistemáticas também relatam que a ingestão desses alimentos pode retardar o surgimento de CCR em até 10 anos, além de possuir uma relação inversa em relação ao CCR, onde quanto maior a ingestão desses alimentos, menor o risco de se desenvolver o CCR^{5,7,11,15}. Modificações dietéticas como aumento do consumo de alimentos ricos em fibras alimentares auxiliam na saúde do cólon, prevenindo o surgimento de carcinogênese local^{11,15}. Também estudos pré-clínicos em animais demonstram que existem fortes indícios de que a combinação dos subtipos de gorduras e fibras possuem relação com a redução da tumorigênese no cólon¹⁵.

A busca por uma qualidade de vida maior vem acompanhada de uma dieta saudável e se consiste em uma busca por alimentos que tenham mais aspectos

nutricionais como a presença de vitaminas, minerais e farinhas alternativas como as de frutas que apresentam em sua composição fibras alimentares¹¹. Nesse intuito, programas para a conscientização sobre a alimentação já foram largamente utilizados por diversas autoridades, como o “5-a-day” realizado em países como Estados Unidos, pela primeira vez na Califórnia na década de 1980, e posteriormente pelo *USA National Cancer Institute* em 1991 e pelo *National Health Service* (NHS) do Reino Unido em 2003. Esses programas possuem o objetivo de conscientizar a população a ter uma alimentação mais saudável diminuindo o risco de se desenvolver doenças como o câncer ao decorrer da vida. Os projetos recomendam o consumo de 5 tipos de alimentos que incluem frutas e vegetais com meta de 400g diárias, com porções de 80g nas refeições¹³.

O consumo de fibras a partir de alimentos como frutas e vegetais resultam em uma maior ingestão de carboidratos não digeríveis (CND) e pectinas, responsáveis por processos biológicos que podem diminuir o risco de se desenvolver o CCR^{7,11}. A microbiota intestinal tem um papel na etiologia do CCR e foi verificado que o aumento da ingestão de CND modifica a microbiota intestinal, diminuindo a abundância de bactérias que podem ocasionar o CCR, como *E. coli*, *F. nucleatum* e *B. fragilis*^{13,18}.

Contudo existem estudos que indicam que o consumo de fibras não reduz o risco de se desenvolver o CCR, como o apresentado nos Estados Unidos com 88.757 enfermeiras¹³. Também existem estudos onde se verificou que a ingestão de pectina não reduz a probabilidade de se desenvolver o tumor, como o estudo publicado em 2021 com ratos, mostrando que o efeito da pectina cítrica e a cítrica modificada de cascas de frutas cítricas não possui influência em diminuir o risco de desenvolvimento de CCR, mas surpreendentemente induziu um efeito pró-inflamatório⁵. A pectina cítrica utilizada foi fornecida pelas empresas CREAMSA, que não especificou qual foi a fonte utilizada e a pectina cítrica modificada foi fornecida pela empresa Econugenics, que utiliza casca de limão, limas e laranjas⁵. Esse resultado negativo pode estar associado ao processo de extração como moer, secar, aquecer ou cozinhar, que pode modificar propriedades físico-químicas importantes das pectinas⁴³.

4.2 Carboidratos não digeríveis

Os carboidratos não digeríveis (CND) são componentes da alimentação presentes em vegetais que não sofrem com os processos digestivos das enzimas endógenas humanas ao passar pelo trato gastrointestinal. Esses componentes atuam na modulação da absorção de nutrientes, induzindo efeitos indiretos pois servem como substrato para a fermentação de bactérias da microbiota intestinal⁷. Sua estrutura é composta por polissacarídeos da parede celular vegetal como a pectina, celulose e hemicelulose⁷.

A menor incidência de CRC também pode ser correlacionada com a ingestão de CND, reflexo de sua atuação na microbiota intestinal¹⁸. Porém como alguns estudos não consideram outros componentes na composição da ingestão de alimentos vegetais (como polifenóis, vitaminas e minerais), é difícil estabelecer uma associação inversa entre o consumo de CND e o surgimento de CCR⁷. Alguns alimentos que possuem CND podem atuar no CCR inibindo a Galectina-3 (Gal-3), como também estimulando a apoptose de células de câncer e a parada do ciclo celular de células de CCR⁷.

O CND pode agir contra o CCR através de três mecanismos principais. O primeiro é através dos efeitos físico-químicos no sistema gastrointestinal, relacionado a interação com outros componentes, formando um gel e aumentando a capacidade de retenção de água, proporcionando saciedade e o aumento do volume das fezes, reduzindo o tempo de trânsito do mesmo e reduzindo a exposição dos mesmos a carcinógenos. O segundo é o mecanismo de ação relacionado à fermentação colônica, onde a microbiota intestinal estimula a produção de metabólitos biologicamente ativos, como os AGCC (e.g. butirato), que mantém os níveis do pH baixo, inibindo o crescimento de patógenos, funcionando como principal fonte de energia para o crescimento de células epiteliais do intestino (CEI) mas regulando negativamente o crescimento de células de CCR. O último mecanismo ocorre através dos efeitos diretos resultado da interação da CND e algumas células, como as células do epitélio do intestino (CEI), células do

sistema imune e células do CCR. A interação dos CND com componentes celulares como os receptores de reconhecimento de padrões (RRP) e Galectina-3, podem afetar a adesão e a invasão de células de câncer⁷.

4.2.1 Efeitos Físico-químicos

A formação de gel e da capacidade de retenção de água, resulta no aumento do volume das fezes e de seu peso, melhorando a sua consistência, evitando constipação e proporcionando saciedade, que implicarão benéficamente na diminuição do risco de obesidade, fator de risco para se desenvolver o CCR⁴³. O aumento da ingestão de fibras pode levar a uma diluição de carcinógenos fecais e devido ao aumento do conteúdo luminal junto à diminuição do tempo de trânsito no intestino, podem reduzir a exposição das CEI às substâncias cancerígenas ⁴⁴. O CND também possui efeito na reabsorção de metabólitos como a glicose, lipídios e ácidos biliares, impactando positivamente na insulina pós prandial e na resposta glicêmica. Como exemplo, o β -glucano da cevada reduz a glicemia pós-prandial melhorando o controle glicêmico⁷.

4.2.2 Efeitos Relacionados à Fermentação

Os principais efeitos da ingestão dos CND estão relacionados à modulação do perfil da microbiota intestinal e a produção de metabólitos biologicamente ativos, como os AGCC (acetato, propionato e butirato)¹⁸. O AGCC produzido após a fermentação do CND pode ajudar a manter o pH do lúmen baixo, inibindo o crescimento de patógenos e favorecendo um ambiente saudável para a microbiota intestinal. Nas CEI o butirato é utilizado como fonte de energia e é metabolizada pela β -oxidação na mitocôndria⁷.

4.2.3 Efeitos Diretos

O receptor de reconhecimento de padrões (RRP) existente nas CEIs e células do sistema imunológico regulam a proliferação epitelial e a permeabilidade intestinal, além de possuir um papel importante na formação da microbiota intestinal. Dessa maneira, a sinalização mediada por RRP resultam em imunidade

e na manutenção hospedeiro-bactéria ao lado do trato gastrointestinal, cujo o aumento ao risco de se desenvolver o CCR está associado a sua desregulação^{45,46}. O RRP inclui helicases de RNA, domínio de ligação à nucleotídeos e oligomerização (NOD), NOD-like receptor (NLR), receptores de lectina tipo C e receptores Toll-like (TLR), que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), de microrganismos e padrões moleculares associados à dano (DAMP)⁷.

4.3 Pectinas

Pectina é um componente da fibra dietética presente em carboidratos não digeríveis que pode ser classificada como solúvel ou insolúvel em água, porém grande parte dos estudos se dirigem a pectina solúvel¹⁶. Sua estrutura consiste em um complexo hetero-polissacarídeo, está presente nas paredes das células vegetais, porém sua estrutura ainda continua em debate. Consiste em um modelo linear e o modelo mais conhecido combina os domínios estruturais do homogalacturano (HG), ramnogalacturano tipo I (RG-I) e ramnogalacturano tipo II (RG-II), contendo também alta quantidade de monômeros ácidos como o ácido galacturônico (GalA)^{5,7,15}. A pectina pode ser encontrada em frutas e vegetais como maçã, banana, beterraba, mamão, frutas cítricas e feijão verde, e diversos estudos *in vitro* mostraram que ela possui propriedades antitumorais^{7,15}. Os estudos também indicam que a associação de pectina de diferentes fontes junto a outros componentes (como inulina e celulose) mostram maior eficácia na prevenção do CCR do que quando administradas separadamente¹⁹.

A pectina, por não ser digerida, chega ao intestino grosso sem sofrer alterações químicas¹³. Ela tem a capacidade de aumentar o volume das fezes diminuindo o trânsito no cólon, dessa maneira, chega rapidamente ao colón onde é fermentada pela microbiota e produz níveis elevados de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), em especial o butirato^{17, 19}. Existem indícios de que a pectina pode estar correlacionada a alteração da microbiota intestinal, atuando na inibição da fixação de microrganismos patogênicos, como *E. coli*, ao epitélio intestinal¹³.

A pectina cítrica modificada (PMC) atua diretamente inibindo a galectina-3 (gal-3) e consequentemente inibindo a metástase, ao interferir no reconhecimento dos ligantes de gal-3. Assim, a PMC atua bloqueando a via de sinalização TLR4/MyD88/NF- κ B e inibindo a inflamação, além de apresentar capacidade imunomoduladora para ativar linfócitos em células T citotóxicas como as *Natural Killers*^{47,48}.

4.4 Galectina-3

A progressão do CCR está associada a super expressão de uma lectina chamada galectina-3. Ela é considerada como um biomarcador para o desenvolvimento do CCR, sendo que quanto maior a sua expressão nas células epiteliais, maior o crescimento e chance de metástase das células cancerígenas do colón. A galectina-3 atua principalmente da interação de seu domínio da ligação do β -galactosídeo (*β -galactoside-binding domain (CRD)*) com glicanos de células específicas da superfície, desencadeando o crescimento, adesão e diferenciação de células cancerosas, bem como sua progressão, angiogênese e diferenciação^{7,16}. Existe a hipótese de que dietas ricas em fibras ou pectinas solúveis e insolúveis contendo galactosídeos, que no caso das pectinas seria a porção do ramnogalacturano-I, podem inibir os efeitos pró metastáticos induzidos pela Gal-3 através da competição pelo domínio CRD⁷⁻¹¹.

Entre os mecanismos que a gal-3 pode influenciar o desenvolvimento de CCR pode-se citar três. O primeiro ocorre via protocadeína-24 que induz a localização da β -catenina na membrana celular, a partir na inibição da atividade da gal-3 que pode estar ligada a supressão do crescimento tumoral e inibição da proliferação celular do CCR. O segundo é atuando como um regulador negativo de gal-3 na superfície celular, contribuindo para a motilidade celular do CCR. O terceiro é através do aumento da migração celular por gal-3 mediada pela via K-Ras-Raf-Erk1/2⁴⁹.

4.5 Butirato

O butirato é um AGCC produzido após a fermentação de CND. O butirato estimula o crescimento de células epiteliais intestinais, pois é a principal fonte de energia para as mesmas, sendo metabolizadas por beta oxidação na mitocôndria. Atua também nas vias de sinalização das células de CCR por meio da proteína G (FFAR2 / GPR43 / GPR41 / GPR109a e Olfr78), além de estimular a produção de interleucina (IL)18, envolvida na integridade epitelial. Possui efeitos anti-inflamatórios promovendo a diferenciação celular de células T e células promotoras de IL-10, como também bloqueando a ativação de fator nuclear- κ B (NF- κ B). Propõe-se também que o GPR43 tenha um papel importante na indução dos efeitos anti-inflamatórios do butirato^{7,18}.

O butirato pode modular o crescimento do CCR, por ser capaz de inibir a atividade da histona desacetilase e induzir a transcrição do gene caspase 3 induzindo a apoptose^{18,19}. O butirato atua na inflamação intestinal regulando “high-mobility group box-1” (HMGB1), um importante transmissor pró-inflamatório envolvido na patogênese da enterocolite necrosante (NEC)⁵³. A via de sinalização TLR4/NF- κ B é um modulador importante na resposta inflamatória, e a intervenção do butirato reduz os níveis de HMGB1, TLR4 e NF- κ B, além dos fatores pró-inflamatórios como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α ⁵³.

Assim, o butirato inibe o crescimento das células de CCR e promove o crescimento das células epiteliais intestinais, sendo este fato considerado como o “paradoxo do butirato”. O butirato possui a função de modificar a estrutura da cromatina por meio da modificação das histonas. Em células epiteliais intestinais diferenciadas, o butirato é rapidamente metabolizado, não ocorrendo a inibição da histona desacetilase (HDAC) e a inibição do ciclo celular. Em contrapartida as células de câncer utilizam preferencialmente glicose ao invés de AGCC como fonte de energia, uma adaptação para a sobrevivência das células neoplásicas, conhecido como “efeito Warburg”. A predominância do metabolismo glicolítico sobre a fosforilação oxidativa em células de CCR faz com que se acumule butirato, inibindo a HDAC, impedindo a progressão do ciclo celular devido a expressão gênica alterada^{50,51}.

4.6 Microbiota Intestinal

A ingestão de fibras alimentares modula a absorção de nutrientes e induz efeitos biológicos, atuando como substrato para a fermentação pela microbiota intestinal. Dentre essas fibras, a pectina é prontamente fermentada e produz níveis elevados de AGCC. Os dados obtidos sugerem que a microbiota tem papel na etiologia do câncer, influenciando a inflamação, o dano ao DNA e a apoptose. Tornou-se cada vez mais claro que as atividades coletivas da microbiota intestinal influenciam a proteção e pré-disposição ao desenvolvimento do CCR. A fermentação de fibras alimentares contribui para a diminuição do risco de se desenvolver CCR, sendo as principais causas elencada como a modulação da microbiota intestinal e a produção de metabólitos ativos como os AGCC^{7,18}. Esses AGCC podem ajudar a manter o pH do lúmen em baixos níveis, resultando na inibição de patógenos e favorecendo o estabelecimento de um ambiente intestinal saudável^{7,17,18}.

A maior exposição dos alimentos ingeridos à microbiota ocorre no intestino grosso e a sua composição é influenciada pela ingestão alimentar e dependendo da dieta, pode influenciar na alteração da produção de AGCC, impactando nos riscos de se desenvolver o CCR. Estudos realizados em crianças europeias e em crianças africanas indicam que a redução da ingestão de alimentos de origem vegetal induz o crescimento de bactérias do filo Bacteroidetes, que é encontrado em abundância em indivíduos que apresentam CCR^{7,18}.

Pacientes com doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn apresentam as mesmas características de microbiota do que pacientes com CCR. Essas características também estão presentes em doenças relacionadas a gastroenterite transitória que inclui redução de diversidade da microbiota intestinal e aumento de microrganismos como *E. coli* que produzem componentes pró-inflamatórios¹³.

A microbiota saudável produz o butirato, que é produzido por alguns Firmicutes, que inclui *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium Hallii* e *Anaerostipes spp.* O butirato é formado a partir de duas moléculas de acetil-CoA, proveniente do piruvato. Durante o seu processo de

formação o acetil-CoA sofre ação do acetato CoA-transferase e posteriormente da butiril quinase, gerando o butiril-CoA que futuramente irá formar o butirato ¹⁸.

Os receptores de reconhecimento de padrão (RRP), como os receptores Toll-like (TLR), interagem com a microbiota do hospedeiro controlando o processo inflamatório local, pois os TLR fazem parte do sistema imune inato. As respostas a padrões moleculares associados a microrganismos têm um papel importante na manutenção da homeostase da mucosa e controle da inflamação no colón. Em particular o TLR4 é considerado o mais importante indutor inflamatório entre os TLR, desempenhando um papel fundamental no sistema imunológico contra patógenos intestinais. Em particular, alterações na sinalização de TLR para o receptor de lipopolissacarídeo tem sido associadas à progressão de CCR^{7,18}. Podemos destacar também que níveis aumentados de Proteobacteria, em específico Enterobacteriaceae (como *E. coli*), são encontrados em microbiotas de pacientes que apresentam doenças inflamatória intestinal (DII), que é um fato de risco para o CCR¹⁸.

4.7 Receptores Toll-like

Entre os TLR, o TLR2 e o TLR4 foram os mais estudados quanto a interação com os CND. O TLR2 reconhece diferentes tipos de DAMPs e PAMPs como lipoproteína, ácido lipoteicoico e peptideoglicanos de bactérias Gram-positivas. O TLR4 interage com lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas e DAMPs como fibronectina e sulfato de heparan. A ingestão de fibras dietéticas está associada à diminuição da indução dos TLRs, pois a ingestão de fibras pode resultar na diminuição da produção de fatores pró-inflamatórios^{17,18,53}. Polimorfismos de TLR2 e TLR4 estão associados a um aumento do risco de CCR pois diminuirão os efeitos imunomodulatórios dos receptores, fazendo com que se tenha uma maior abundância de bactérias patogênicas no lúmen intestinal, principalmente aquelas ligadas ao CCR. Polimorfismo no gene TLR2 localizado no cromossomo 4 altera a atividade do promotor do gene ocorrendo uma diminuição da atividade transcricional desse gene, consequentemente suprimindo os possíveis efeitos imunomodulatórios iniciais. A substituição do aminoácido

Asp299Gly pode alterar a estrutura da região extracelular do TLR4 resultando em uma deficiência no reconhecimento de ligante ou interação de proteínas, assim como diminuição na capacidade de resposta para lipopolissacarídeos, interrompendo o transporte de TLR4 para a membrana celular e inibindo a atividade imunomodulatória inicial^{7,52}. Em condições normais, o TLR4 desempenha um papel fundamental na imunidade inata, ativando as vias pró-inflamatórias em diferentes tipos de células induzindo a geração de citocinas, sendo que a via de sinalização TLR4/NF- κ B, e o TLR4 induz a produção de IL-6⁵³. Como o TLR4 é considerado um indutor inflamatório, e desempenha no sistema imunológico um papel de resposta contra patógenos intestinais, a sua ativação excessiva pode ocasionar doenças inflamatórias e CCR por meio da interrupção da homeostase imunológica. Um dos motivos pode ser devido a apoptose de macrófagos M1 após a ativação constante de TLR4⁷. A figura 2 apresenta dois grupos de macrófagos, denominados M1 e M2. Após a transformação das CEI malignas que resulta no CCR, os macrófagos do tipo M2 se tornam predominantes em relação as M1 devido à apoptose de M1 induzida pela ativação constante de TLR4. Desse modo as células de CCR se aproveitam desse fenótipo anti-inflamatório de macrófagos M2 para prevenir a vigilância imunológica e a inflamação, aumentando o crescimento tumoral⁵⁴.

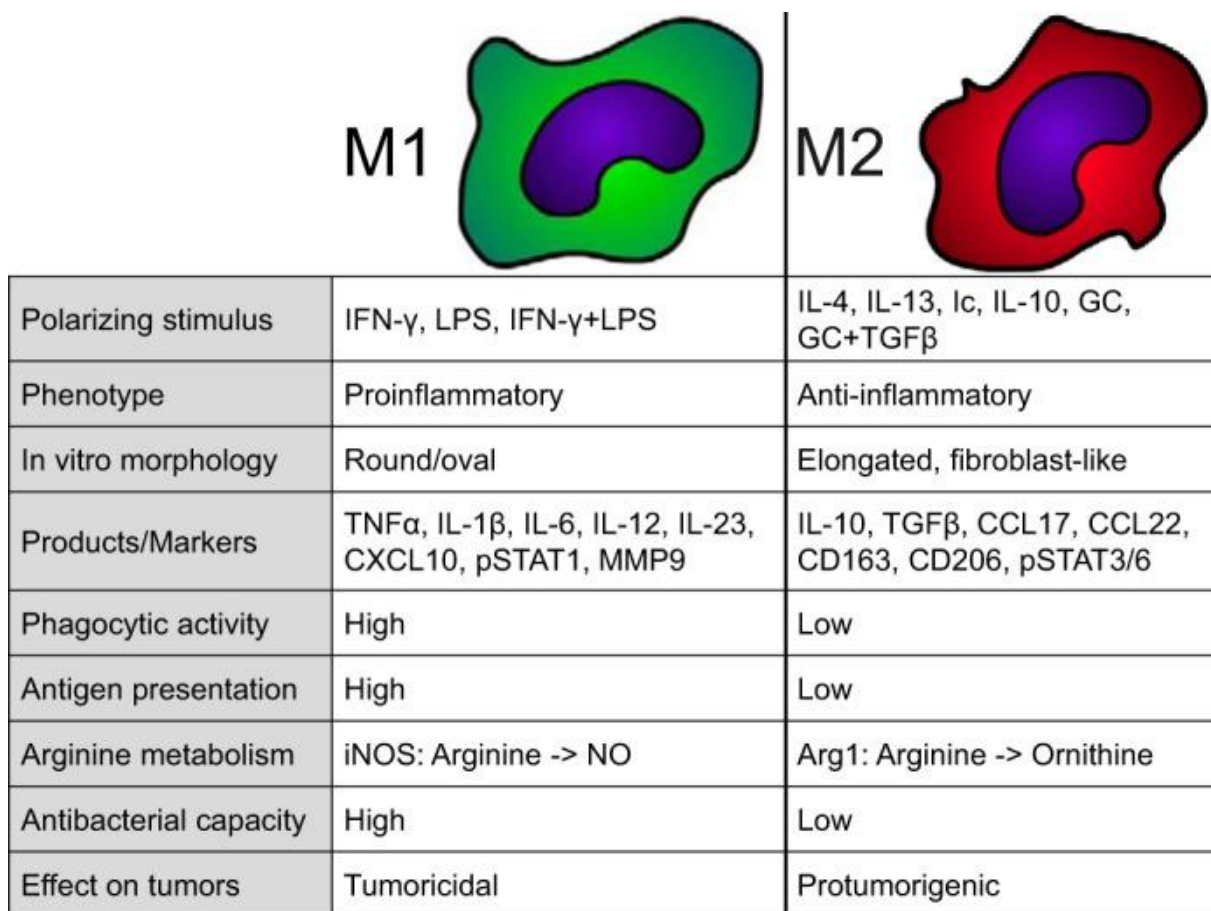


Figura 2 Separação entre os grupos M1 e M2. (Colonic macrophage polarization in homeostasis, inflammation, and câncer, 2016)⁵⁴.

5. DISCUSSÃO

Entre os resultados encontrados no trabalho, destaca-se o CCR como uma doença grave sendo um problema que impacta profundamente a parte socioeconômica da sociedade. Os hábitos alimentares sofreram mudanças ao decorrer das décadas e junto com o desenvolvimento econômico ocidental e países ocidentalizados, o índice de CCR vem aumentando. As principais causas são o aumento de consumo de alimentos industrializados como carnes vermelhas processadas, gorduras e açúcar, assim como a diminuição do consumo de alimentos fonte de fibra alimentar^{5,7,11,15}. Dados vem mostrando que esses números, apesar de se manter a proporção, vem aumentando em números absolutos³.

Diversos fatores contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento do CCR, e diversos artigos correlacionam os padrões dietéticos e o estilo de vida de cada indivíduo com o maior risco de se desenvolver a doença. Os fatores que levam à diminuição dos riscos de surgimento do CCR envolvem o menor consumo de alimentos processados, alta ingestão de frutas e vegetais, assim como a baixa ingestão de álcool e carne vermelha processada. Também existem os fatores ligados ao estilo de vida que se relacionam com maior prática de exercícios físicos e uma baixa massa corpórea. Estudos ainda compararam o consumo de alimentos oriundos do mar com carne vermelha processada e o risco de desenvolvimento de CCR. Os resultados demonstram que alimentos oriundos do mar, como peixes, não apresentam riscos, ao contrário da carne vermelha processada²¹. O consumo de diferentes tipos de fibra em uma alimentação equilibrada tem demonstrado grande importância para mitigar o surgimento e desenvolvimento do CCR. As fibras alimentares possuem características fisiológicas e múltiplos efeitos no trato gastrointestinal e na fisiopatologia da prevenção e tratamento de outras inúmeras doenças ^{20,21,22,23}. Também existem muitas publicações onde se indicam que o consumo de frutas e vegetais podem proteger o intestino devido ao potencial anticancerígeno de diversos compostos bioativos, como fibras, vitaminas, minerais e diversos compostos antioxidantes ^{24,25,26,27,28}.

Apesar dos resultados apontarem para a eficiência das fibras alimentares na prevenção do CCR, o artigo de Lazarte et al. (2021)⁵, mostrou um resultado intrigante em seu estudo. A administração da pectina e da pectina cítrica em ratos não apresentou efeitos anti-inflamatórios. A grande diferença nesse estudo realizado para os demais, é a procedência da pectina utilizada. No estudo foi utilizado pectina comercial, ao contrário dos que apresentaram resultados de efeitos anti-inflamatórios, cujas pectinas utilizadas foram extraídas e isoladas diretamente da fonte alimentar, mostrando ainda os diversos estudos científicos que devem ser realizados para realmente se determinar os efeitos biológicos das pectinas ^{11,16,43}.

A alta ingestão de frutas e vegetais consequentemente aumenta a ingestão de fibras no organismo, sendo que essa ingestão pode representar o principal fator

de prevenção contra o CCR. As fibras aumentam a retenção de líquido das fezes e consequentemente diminuem o trânsito intestinal, além de estimular a fermentação anaeróbica bacteriana. Esse processo estimula a produção de AGCC, como acetato, propionato e o butirato, além de reduzir o pH do lúmen intestinal. Estudos pré-clínicos têm indicado o butirato como um potencial componente com ação quimioterapêutica em tumores de CCR. O butirato é rapidamente metabolizado nas células epiteliais intestinais saudáveis promovendo o seu crescimento, porém em células cancerosas ocorre uma alteração metabólica onde se é utilizado preferencialmente glicose ao invés de butirato, adaptação conhecida como “efeito Warburg”, que resulta no acúmulo do mesmo. Esse acúmulo inibe a ação das histonas deacetilases, impedindo a progressão do ciclo celular das células de CCR, em evento conhecido como “paradoxo do butirato”^{29,30,31,32,33,55}.

A função da microbiota intestinal está correlacionada com os padrões dietéticos. Como exemplo, a microbiota de africanos rurais possui predominância de *Prevotella*, devido ao alto consumo de fibras alimentares, que resulta em um menor risco de se desenvolver o CCR, ao contrário dos americanos cuja prevalência na microbiota intestinal é dada por *Bacteroides*, gênero que tem potencial patogênico, como *Escherichia* e a *Acinetobacter*, resultando em uma maior probabilidade de se desenvolver o câncer intestinal. Também existe uma forte relação entre a presença abundante de *F. nucleatum* e o aparecimento de tumores no colón. Essa alta abundância pode ocorrer devido a uma dieta desequilibrada, levando a perturbações na estrutura da comunidade de microrganismos e a função da microbiota intestinal, podendo produzir inflamações. Como contraponto, uma dieta equilibrada contendo carboidratos complexos, como fibras, pode suprimir a neoplasia colorretal, exatamente por uma modulação benéfica da microbiota intestinal e a diminuição da abundância de gêneros e espécies de bactérias consideradas como fatores positivos do desenvolvimento de CCR^{35,36,37,38,39,40}.

Quanto aos TLR, existem evidências de seu polimorfismo podendo agravar casos de CCR. O TLR2 é relatado que a sua expressão pode estar envolvida com a carcinogênese colorretal esporádica, enquanto a ativação do TLR4 pode causar

inflamação crônica e aumento do estresse oxidativo, além de induzir fatores de imunossupressão e resistência a apoptose. Apesar disso o TLR4 é essencial para a ativação antitumoral e aprimoramento da resposta das células T, induzidas por padrões moleculares associado ao perigo (DAMPs). Dessa maneira, a via de sinalização do TLR desempenha um papel fundamental na homeostase do epitélio colorretal e ativação das respostas imunes^{41,42}.

6. CONCLUSÕES

A revisão apresentada mostrou que existe forte relação entre a diminuição do desenvolvimento do CCR e a ingestão de fibras alimentares. Os estudos e revisões verificados apresentam resultados bastante semelhantes, indicando que a ingestão de fibras alimentares pode diminuir o risco de se desenvolver ou ao menos retardar o desenvolvimento do CCR.

Os fatores que podem diminuir o desenvolvimento da doença são os hábitos alimentares, ou padrões dietéticos, e o estilo de vida. Padrões dietéticos como o aumento da ingestão de alimentos ricos em fibras alimentares como frutas e vegetais e diminuição da ingestão de alimentos processados, carne vermelha processada e açúcar, e estilo de vida como a prática de atividade física podem diminuir os riscos de desenvolvimento de CCR.

Também foi verificado que a alteração nos padrões dietéticos pode alterar a microbiota intestinal. Hábitos alimentares do tipo ocidental como o consumo em excesso de carne vermelha, alimentos processados e carne vermelha processada altera a microbiota intestinal, diminuindo a variedade genética e aumentando a quantidade de microrganismos pró-inflamatórios como no caso da *E. coli* e do *F. nucleatum*. O consumo de alimentos ricos em fibras modifica a microbiota e faz com que quantidade de microrganismos como os *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* e *Anaerostipes* spp. aumentem, diminuindo as chances de se desenvolver o CCR.

Por fim, as bactérias que são favorecidas pelo consumo de fibras produzem AGCC, entre eles o butirato. O butirato possui bastante importância no processo de redução de desenvolvimento de CCR, uma vez que inibe vias pró-inflamatórias

e estimulam a proliferação de células epiteliais. Contudo, apesar de serem necessários mais estudos referentes ao impacto das fibras, os estudos indicam a existência de uma relação inversa da ingestão de fibras e o desenvolvimento de CCR.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. CA Cancer J. Clin. 68. 2018;394–424.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. CA Cancer J. Clin. 71, Issue 3. 2021;209-249.
3. International Agency for Research on Cancer. All cancers. Source: Globocan 2020. 2020. Disponível em:
https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
 Acesso em 04 out. 2021.
4. Wong M. C. S., Huang J., Lok V., ..., Fung F., Ding H, Zheng Z. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. V. 19, issue 5. 2020;955-966.E61
5. Lazarte A. F., Ferández J., Lobillo P. G., Villar C. J., Lombó F., Moreno F. J., Villamiel M. Behaviour of citrus pectin and modified citrus pectin in an azoxymethane/dextran sodium sulfate (AOM/DSS)-induced rat colorectal carcinogenesis model. International Journal of Biological Macromolecules, 167. 2021;1349-1360
6. Butt A. S., Nisar N., Mughal T. A review: Therapeutics potentials of phytochemical drugs and their loading in pH specific degradable Nano-drug carrier targeting colorectal cancer. Journal of the Pakistan Medical Association. 2018 apr;68(4):607-613
7. Prado S. B. R., Castro-Alves V. C., Ferreira G. F., Fabi J. P. Ingestion of Non-digestible Carbohydrates from Plant-Source Foods and Decreased Risk of Colorectal Cancer: A Review on the Biological Effects and the Mechanisms of Action. Frontiers in Nutrition. Clinical Nutrition. 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00072>>

8. Arnold M., Sierra M. S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *BMJ Journal. Gut.* 2017; 66(4);683-691.
9. Stone R. A. T., Waring M. E., Cutrona S. L., Kiefe C. I., Allison J., Doubeni C. A. The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: a prospective longitudinal study in the USA. *BMJ Open.* 2017;7(6);1-11.
10. Park Y., et al. Dietary Fiber Intake and Risk of Colorectal Cancer A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. *JAMA.* 2005;294;289-2857.
11. Nascimento R. S., Pedrosa L. F., Diethelm L. T. H., Souza T., Shiga T. M., Fabi J. P. The purification of pectin from commercial fruit flours results in a jaboticaba fraction that inhibits galectin-3 and colon cancer cell growth. *Food Research International.* 2020; 137; 109747.
12. Willats W. G.T., McCartney L., Mackie W., Knox J. P. Pectin: cell biology and prospects for functional analysis. *Plant Molecular Biology.* 2001. 47: 9–27.
13. Rhodes J. M., Nutrition and gut health: the impact of specific dietary components – it's not just five-a-day. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2020; 80; 9-18.
14. Palko-Łabuz A., Maksymowicz J., Sobieszczanska B., Wikiera A., Skonieczna M., Wesołowska O., Sroda-Pomianek K. Newly Obtained Apple Pectin as an Adjunct to Irinotecan Therapy of Colorectal Cancer Reducing *E. coli* Adherence and b-Glucuronidase Activity. *MDPI. Cancers.* 2021; 13(12); 2952.
15. Navarro S. L., et al. The Interaction between Dietary Fiber and Fat and Risk of Colorectal Cancer in the Women's Health Initiative. *Nutrients.* 2016. 30;8(12); 779
- León J. J. Z., et al. Effect of Pectin on the Expression of Proteins Associated with Mitochondrial Biogenesis and Cell Senescence in HT29-Human Colorectal Adenocarcinoma Cells. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2019;24(2):187-196.
16. Prado S. B. R., Santos G. R.C., Mourão P. A. S., Fabi J. P. Chelate-soluble pectin fraction from papaya pulp interacts with galectin-3 and inhibits colon cancer cell proliferation. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2019. 126: 170-178.

17. Nurdin S. U., et al. Effects of Dietary Fibre from the Traditional Indonesian Food, Green Cincau (*Premna oblongifolia* Merr.) on Preneoplastic Lesions and Short Chain Fatty Acid Production in an Azoxymethane Rat Model of Colon Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(9): 2593.
18. Louis P., Hold G. L., Flint H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2014. Disponível em: [doi:10.1038/nrmicro3344](https://doi.org/10.1038/nrmicro3344)
19. Nurdin S. U., et al. Analysis of the Anti-Cancer Effects of Cincau Extract (*Premna oblongifolia* Merr) and Other Types of Non-Digestible Fibre Using Faecal Fermentation Supernatants and Caco-2 Cells as a Model of the Human Colon. *Nutrients*. 2017. 9(4):355.
20. Almaraz R. S., Fuentes M. M., Milla S. P., Plaza B. L., López L. M. B., Candela C. G. Fiber-type indication among different pathologies. *Nutr. Hosp.* 2015. 31(6):2372-2383.
21. Baena R., Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*. 2015. 16(13):258-264.
22. Azeem S., et al. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia - a Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015. 16(13):5389-5396.
23. Thanikachalam K., Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2018. 11(1):164.
24. Bradbury K. E., Murphy N., Key T. J. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *International Journal of Epidemiology*. 2020. 49(1): 246-258.
25. Shivappa N., et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk—A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017. 9(9):1043.
26. Farinetti A., et al. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. *Nutrition*. 2017. 43-44:83-88.
27. Gu M. J., et al. Attributable causes of colorectal cancer in China. *BMC Cancer*. 2018. 18:38.
28. Dreher M. L. Whole Fruits and Fruit Fiber Emerging Health Effects. *Nutrients*. 2018. 10(12):1833.


29. Bingham S. A., et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *The Lancet*. 2003. 361(9368):1496-1501.
30. Song M., et al. Fiber intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *JAMA Oncology*. 2018. 4(1):71-79.
31. Gianfredi V., Salvatori T., Villarini M., Moretti M., Nucci D., Realdon S. Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2017. 69(8):904-915.
32. Ocvirk S., et al. Fiber, Fat, and Colorectal Cancer: New Insight into Modifiable Dietary Risk Factors. *GI Oncology*. 2019. 21(11):62.
33. Young G. P., Hu Y., Leu R. K. L., Nyskohus L. Dietary fibre and colorectal cancer: A model for environment – gene interactions. *Mol. Nutr. Food Res*. 2005. 49(5):571-584.
34. Gessani S., Duijnhoven F. J. V., Aliaga M. J. M. Editorial: Diet, Inflammation and Colorectal Cancer. *Frontiers In Immunology*. 2019. 10:2598.
35. Song M., Chan A. T. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. 17:275-289.
36. Yang J., Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. *Protein & Cell*. 2018. 9(5):474-487.
37. Chapkin R. S., Navarro S. L., Hullar M. A. J., Lampe J. W. Diet and Gut Microbes Act Coordinately to Enhance Programmed Cell Death and Reduce Colorectal Cancer Risk. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. 65:840–851.
38. Konstantinov S. R. Diet, microbiome, and colorectal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017. 31:675-681.
39. Song M., Chan A. T., Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020. 158(2):322-340.
40. Saus E., et al. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019. 69:93-106.

41. Marjaneh R. M., et al. Toll like receptor signaling pathway as a potential therapeutic target in colorectal cancer. *Journal of Cellular Physiology*. 2017. 233(8):5613-5622.
42. Moossavi S., Rezaei N. Toll-like receptor signalling and their therapeutic targeting in colorectal cancer. *International Immunopharmacology*. 2013. 16(2):199-209.
43. Rebello C. J., O'Neil C. E., Greenway F. L. Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutrition Reviews*. 2016. 74(2):131-147
44. Ma Y., et al. Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers. *Medicine*. 2018. 97(36):11678.
45. Peterson L. W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature reviews immunology*. 2014. 14:141-153
46. Frosali S., Pagliari D., Gambassi G., Landolfi R., Pandolfi F., Cianci R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *Journal of Immunology Research*. 2015. 2015:489821.
47. Xu G. R., et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. 126:110071.
48. Jiang X. N., Dang Y. F., Gong F. L., Guo X. L. Role and regulation mechanism of Gal-3 in non-small cell lung cancer and its potential clinical therapeutic significance. *Chemico-Biological Interactions*. 2019. 307:108724.
49. Song L., et al. Galectin-3 in cancer. *Clinica Chimica Acta*. 2014. 431:185-191
50. Salvi P. S., Cowles R. A. Butyrate and the Intestinal Epithelium: Modulation of Proliferation and Inflammation in Homeostasis and Disease. *Cells*. 2021. 10(7):1775.
51. Ryua S. H., Kaikoa G. E., Stappenbeck T. S. Cellular differentiation: Potential insight into butyrate paradox?. *MOLECULAR & CELLULAR ONCOLOGY*. 2018. 5:1212685.

52. Oliveira J. G., Silva A. E. Polymorphisms of the TLR2 and TLR4 genes are associated with risk of gastric cancer in a Brazilian population. *World Journal of Gastroenterology*. 2012. 18(11):1235-1242.
53. Sun Q., et al. Sodium Butyrate Alleviates Intestinal Inflammation in Mice with Necrotizing Enterocolitis. *Mediators of Inflammation*. 2021. 2021:6259381.
54. Isidro R. A., Appleyard C. B. Colonic macrophage polarization in homeostasis, inflammation, and cancer. *Gastrointest Liver Physiology*. 2016. 311(1):59-73.
55. Velazquez O. C. , Lederer F. M., Rombeau J. L. Butyrate and the Colonocyte Implications for Neoplasia. *Ditgesestive Diseases and Sciences*. 1996. 41(4): 727-739

04/11/2021 

Data e assinatura do aluno(a)

04/11/2021 

Data e assinatura do orientador(a)