

O PAPEL DOS SIMBIÓTICOS NA PREVENÇÃO, TRATAMENTO E MODULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

THE ROLE OF SYMBIOTICS IN THE PREVENTION, TREATMENT AND MODULATION OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH COLORRECTAL CARCINOMA

Ana Livia de Oliveira*

RESUMO

O câncer colorretal é o terceiro tipo mais comum de tumores malignos no mundo em ambos os sexos e o segundo tipo em países desenvolvidos. Sua etiologia multifatorial envolve hereditariedade, doenças inflamatórias crônicas, idade, dieta, obesidade e sedentarismo. Os pacientes acometidos pelo câncer colorretal em estado avançado exibem depleção nutricional muitas vezes associada a fatores de co-morbidade como imunossupressão, infecções, comprometimento do processo cicatricial e fraqueza muscular. Atualmente, dietas imunomoduladoras contam com o uso de prebióticos e de probióticos - isolados ou associados - cujo papel específico na prevenção e no tratamento do câncer colorretal não se encontra completamente esclarecido. O objetivo deste trabalho foi apresentar, a partir de revisão de literatura, o papel dos simbióticos na prevenção e no tratamento do câncer colorretal, bem como a ação imunomoduladora de prebióticos e de probióticos na resposta inflamatória peritumoral em pacientes desnutridos em decorrência deste tipo de neoplasia.

PALAVRAS-CHAVE:

Simbióticos. Câncer colorretal. Inflamação. Prognóstico.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common malignant tumors worldwide in both sexes and the second type in developed countries. Its multifactorial etiology involving heredity, chronic inflammatory diseases, age, diet, obesity and physical inactivity. Patients affected by colorectal cancer in advanced stage exhibit nutritional depletion often associated with co-morbidity factors such as immunosuppression, infection, impaired wound healing and limb weakness. Currently, immunomodulatory diets rely on the use of prebiotics and probiotics - alone or in association - whose specific role in the prevention and treatment of colorectal cancer is not fully understood. The aim of this study was to present, from literature review, the role of synbiotics on prevention and treatment of colorectal cancer, as well as immunomodulating effects of prebiotics and probiotics in the peritumoral inflammatory response in patients with malnutrition due to this type of neoplasm.

KEYWORDS:

Symbiotic. Colorectal cancer. Inflammation. Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o terceiro tipo mais comum de câncer no mundo em ambos os sexos. No Brasil, o número de casos desta neoplasia em 2008 foi de 12.490 em homens e de 14.500 em mulheres; estes valores correspondem a uma estimativa de risco de 13 novos casos a cada 100 mil homens e de 15 novos casos para cada 100 mil mulheres.

* Nutricionista. Aluna do Curso de Pós-graduação em Saúde Brasileira, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Minas Gerais, Brasil. anutricionista@hotmail.com.

Correspondence author: Ana Livia de Oliveira. Avenida Independência, 3500, Juiz de Fora - MG, 36025-290 - (0xx) 32 3236-2678. anutricionista@hotmail.com.

Received: 05/10
Accepted: 07/10

O câncer colorretal, assim como as demais neoplasias malignas, apresenta etiologia multifatorial e diversos fatores de risco. Dentre as causas podem ser citadas a hereditariedade, presença de doença inflamatória crônica intestinal, idade avançada, obesidade, sedentarismo e dieta com alto consumo de gorduras saturadas e carne vermelha associada a baixo consumo de frutas e hortaliças (CERVI et al., 2005). Alguns autores acreditam que a dieta adequada pode prevenir de três a quatro milhões de casos novos de neoplasia maligna em intestino por ano (GARRÓFOLO et al., 2004; INCA, 2003).

Na oncologia, a imunologia tem-se dedicado à pesquisa da resposta imune do hospedeiro contra as células tumorais e dos mecanismos que facilitam a evasão dessas células da vigilância do sistema imunológico. A partir disto, têm sido feitos grandes esforços de pesquisa no desenvolvimento de métodos de modulação do sistema imunológico

para reconhecimento e erradicação dos tumores (ROBERT; COHEN, 1998). Apesar de diversas observações quanto às relações do sistema imune com o estado nutricional, ainda não existe um modelo conclusivo sobre estas interações (WAITZBERG, 2006).

A desnutrição está associada com a ingestão alimentar diminuída, que é influenciada pelo tumor e substâncias farmacológicas tóxicas utilizadas no tratamento oncológico, alterações no metabolismo energético dos nutrientes e aumento de perdas nutricionais devido à má absorção, diarreia e vômitos (TISDALE, 1997).

A depleção nutricional pode ser evidenciada pela perda de massa magra. Esta perda pode estar associada a fatores de co-morbidades como: redução da imunidade, aumento de infecções, cicatrização prejudicada, fraqueza muscular, pneumonia e morte (KYLE et al., 2004). Estudos demonstram redução da atividade das células NK (*Natural Killer*) e na relação de linfócitos *T helper* / *T suppressor* (T CD4/ T CD8) em pacientes desnutridos com câncer (VILLA, 1991).

Nos últimos anos, diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover uma alimentação capaz de corrigir os déficits observados em pacientes com câncer: orientação dietética, suplementos orais, nutrição enteral e parenteral (GARÓFOLO; LOPEZ, 2002; GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). Tem sido muito difundido na área médica e nutricional o uso de dietas imunomoduladoras, ou seja, ricas em imunonutrientes capazes de modular a função imunológica. Atualmente, a utilização de nutrientes imunomoduladores, associada a nutrientes antioxidantes, com a finalidade de estabilizar o catabolismo e reduzir os danos peroxidativos tem demonstrado resultados promissores (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). O uso de prebióticos e probióticos ou a mistura dos dois os simbióticos estão entre os imunomoduladores mais estudados.

Os probióticos foram classicamente conceituados “como um suplemento alimentar contendo micro-organismos vivos, os que afetam benéficamente o hospedeiro melhorando o balanço da microbiota intestinal”. (MACHADO et al., 2001). Entretanto, a definição atualmente aceita “é que são microorganismos vivos, administrados em concentrações adequadas e que conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (SANDERS, 2003). A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal humana inclui fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, a utilização de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento à proliferação de bactérias potencialmente prejudiciais, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro (PUUPPONEN-PIMIÁ et al., 2002).

Prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. Adicionalmente, o prebiótico pode inibir a multiplicação de patógenos,

garantindo benefícios adicionais à saúde do hospedeiro. Esses componentes atuam mais frequentemente no intestino grosso, embora eles possam ter também algum impacto sobre os micro-organismos do intestino delgado (GIBSON; ROBERFROID, 1995; GILLILAND, 2001; MATTILA-SANDHOLM et al., 2002; ROBERFROID, 2001).

Um produto referido como simbiótico é aquele no qual um probiótico e um prebiótico estão combinados. A interação entre o probiótico e o prebiótico *in vivo* pode ser favorecida por uma adaptação do probiótico ao substrato prebiótico anterior ao consumo. Isto pode, em alguns casos, resultar em uma vantagem competitiva para o probiótico, se ele for consumido juntamente com o prebiótico. Alternativamente, esse efeito simbiótico pode ser direcionado às diferentes regiões “alvo” do trato gastrointestinal, os intestinos delgado e grosso. O consumo de probióticos e de prebióticos selecionados apropriadamente pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de cepas probióticas conhecidas leva à escolha dos pares simbióticos substrato-micro-organismo ideais (BIELECKA et al., 2002; HOLZAPFEL et al., 2002; MATTILA-SANDHOLM et al., 2002; PUUPPONEN-PIMIÁ et al., 2002).

Experimentos animais sugerem que os simbióticos demonstraram efeitos protetores contra o desenvolvimento de tumor no cólon, mas dados humanos que apoiem esta sugestão ainda são escassos. Estudos com pacientes com câncer de cólon demonstraram que o consumo de simbióticos aumentou a produção de interferon (RAFTER et al., 2007).

O objetivo deste estudo foi apresentar, a partir de revisão de literatura, o papel dos simbióticos na prevenção e no tratamento do câncer colorretal, bem como a ação imunomoduladora de prebióticos e de probióticos na resposta inflamatória peritumoral em pacientes desnutridos em decorrência deste tipo de neoplasia.

2 RESPOSTA IMUNOLÓGICA ANTITUMORAL E ALTERAÇÕES DO ESTADO DE NUTRIÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER

Durante a carcinogênese, um grande número de alterações genéticas ocorre, gerando nas lesões malignas uma série de antígenos associados a tumores (TAAs). Um ponto central na imunologia do câncer é o reconhecimento desses antígenos sob os aspectos da tolerância e ativação da resposta imune. Os TAAs podem ser percebidos como antígenos “próprios” e, na ausência de sinais inflamatórios, a resposta imune a estes antígenos pode ser pouco desenvolvida. Contudo, com a progressão dos tumores, eles se diferem dos tecidos normais tanto na composição do arsenal antigênico como no comportamento clínico-biológico. Do ponto de vista molecular, as células tumorais apresentam instabilidade genética, expressão anormal de fatores de crescimento e citocinas. Os tumores apresentam novos antígenos, densidade alterada destes antígenos, potencial para indução de resposta inflamatória ativando a resposta imune

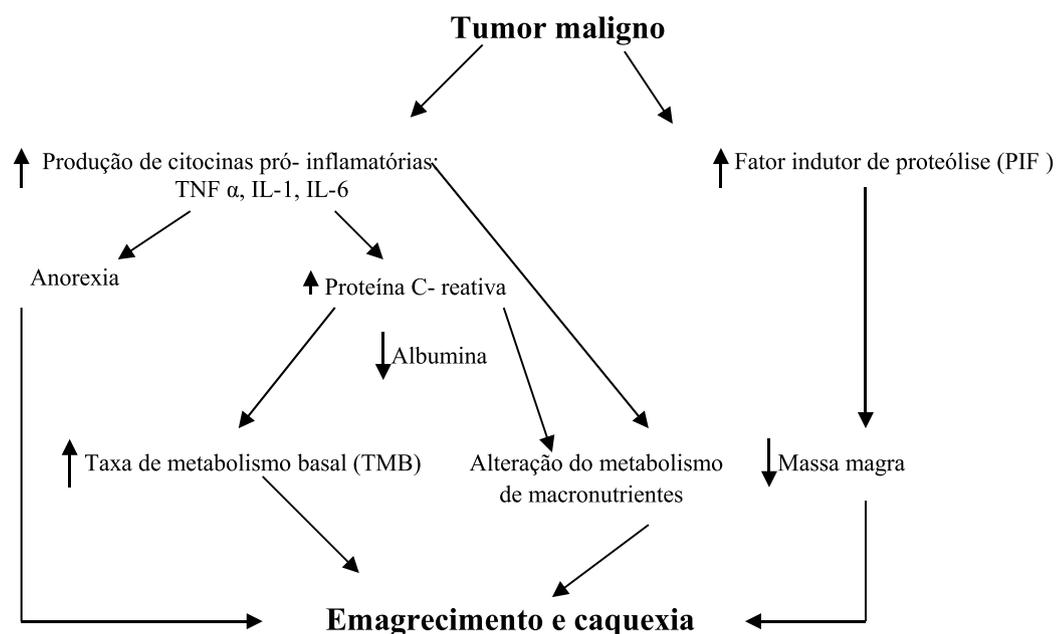


Figura 1: Caquexia e emagrecimento induzidos pelo tumor.

inata e adquirida e possibilidade de gerar sinais inibitórios. Muitas vezes não é necessário o aparecimento de novos antígenos, uma mudança da densidade de proteínas codificadas pode afetar dramaticamente a antigenicidade tumoral. Também, durante a cascata das metástases, há invasão dos tecidos, o que provoca a perda da arquitetura normal e a elaboração de sinais pró-inflamatórios que podem provocar a iniciação da resposta imune (DABELSTEEN; GAO, 2005).

As citocinas podem modular a expressão do antígeno tumoral, moléculas de adesão e produção de fatores imunossupressores, podendo assim, bloquear ou facilitar o crescimento tumoral. Quando ativadas, as citocinas estimulam os hepatócitos a produzirem RNAm para produção de proteínas de fase aguda. A proteína C-reativa é a que se destaca entre as proteínas de fase aguda por apresentar meia vida plasmática curta (aproximadamente 19hs) e a sua concentração plasmática exclusivamente relacionada à síntese nesse período. Em certas circunstâncias, a elevação da proteína C-reativa pode simplesmente refletir um processo inflamatório inespecífico secundário a necrose tumoral ou injúria tecidual. Por outro lado, o desenvolvimento de resposta da proteína C-reativa pode refletir o potencial metastático do tumor. Estudos em pacientes com tumores colorretais indicam que aqueles com níveis séricos de proteína C-reativa elevados tem um pior prognóstico daqueles em que os níveis de proteína C-reativa permanecem baixos. Além disso, percebe-se uma relação dos níveis elevados da proteína C-reativa com maior frequência de invasão tumoral local, estádios mais avançados e altas taxas de recorrências, sugerindo que as respostas inflamatórias locais e sistêmicas possuem um importante papel na progressão do tumor

colorretal (CANNA, 2005; McMILLAN et al., 1995; NIKITEAS et al., 2005; SILVA, 2006; WIGMORE et al., 2001).

A presença do tumor maligno, frequentemente, induz à perda de peso, que está associada ao aumento na síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória e produção de fatores que induzem à degradação protéica. Entre eles, os mais importantes são o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), as Interleucinas-1 e 6 (IL1 e IL6) e o Fator Indutor de Proteólise (PIF). Além da redução do apetite, o TNF- α e as IL1 e IL6 estimulam as respostas metabólicas de fase aguda, com aumento de proteínas positivas, como a proteína-C reativa (PCR), fibrinogênio, α -antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina, e com redução das proteínas negativas, como albumina, pré-albumina e transferrina. Essa resposta leva a alterações no metabolismo de nutrientes, que se caracterizam pelo aumento dos triglicérides circulantes, apesar da maior utilização de ácidos graxos, intolerância à glicose e catabolismo protéico acentuado. Também ocorre aumento na taxa metabólica basal, com conseqüente aumento no gasto energético. Além disso, o PIF estimula a proteólise, levando à perda de massa muscular. Todas essas alterações são responsáveis pelo quadro de emagrecimento e caquexia, presente num elevado percentual de pacientes com câncer (Figura 1) (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006).

O gasto energético basal de indivíduos caquéticos pode ser normal, aumentado ou diminuído. Assim, os pacientes podem ou não responder à terapia nutricional. Dessa forma, o mais prudente é prevenir o início da caquexia, por meio do controle e intervenção nutricional. Os aspectos nutricionais de pacientes com câncer devem

ser sempre avaliados à luz de qualquer possibilidade terapêutica, ainda que seja paliativa. O impacto da invasão e da metástase está diretamente relacionado com o estágio em que a doença se encontra. Na maioria das vezes, predominam a anorexia e o emagrecimento involuntário, levando ao estado de caquexia, o qual está diretamente relacionada à sobrevida reduzida (WAITZBERG, 2006).

A palavra caquexia é derivada dos termos gregos kakos (ruim) e hexix (condição), sendo uma síndrome complexa e multifatorial, caracterizada por um intenso consumo generalizado dos tecidos corporais, muscular e adiposo, com uma perda progressiva e involuntária do peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, alteração do metabolismo intermediário, incapacidade funcional e imunodepressão, geralmente associadas à anorexia. É importante destacar que há uma diferença importante entre desnutrição e caquexia do câncer, em que a desnutrição mobiliza gordura poupando o músculo esquelético e a caquexia mobiliza igualmente gordura e tecido muscular (SILVA, 2006).

A anorexia está associada inicialmente ao processo natural da doença ou, mais tarde, ao crescimento tumoral e presença de metástases. É caracterizada pela perda espontânea e não intencional de apetite, saciedade precoce ou combinação de ambas, e pode estar relacionada à náusea e vômito, à própria doença ou a uso de medicamentos. Considerada um dos sintomas mais comuns em cânceres avançados e pouca associação com tumores benignos, ocorre em aproximadamente 40% de pacientes no momento do diagnóstico e em mais de dois terços em pacientes terminais (SILVA, 2006).

As respostas metabólicas derivadas desse tipo de neoplasia e do comportamento individual de cada doente parecem estar intimamente envolvidas com os danos causados pela doença avançada, associadas à diminuição da ingestão alimentar e à anorexia (WAITZBERG, 2006). Por essa intensa relação com a anorexia, o termo síndrome da anorexia-caquexia está sendo utilizado com cada vez mais frequência (SILVA, 2006).

O estado nutricional dos pacientes é usualmente avaliado pela combinação de parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais. As medidas antropométricas são frequentemente utilizadas na determinação dos compartimentos corporais: tecido adiposo, muscular, ósseo, água extracelular.

O peso corpóreo é o parâmetro nutricional mais utilizado na avaliação do paciente. A suspeita da caquexia ocorre diante de uma perda involuntária de 5% em relação ao peso habitual, em um período de seis meses. Uma perda de 10% indica depleção severa e é considerada o parâmetro para estabelecer o início da síndrome da anorexia-caquexia (SAC). A perda de peso diminui a resposta do paciente ao tratamento quimioterápico e aumenta a toxicidade da droga no organismo. Além do peso, a prega cutânea de tríceps (PCT), a circunferência muscular do braço (CMB) e o índice de massa corpórea (IMC) são outras

medidas antropométricas utilizadas.

Os testes laboratoriais mais comuns são a dosagem plasmática de transferrina, proteína transportadora de retinol e creatinina urinária, embora tenha valor limitado em pacientes com câncer, devido ao aspecto crônico da desnutrição. A albumina sérica na prática clínica passa a ser o parâmetro mais utilizado, por ser de baixo custo e pela alta acurácia quando não apresenta associada disfunção hepática e/ou renal. E a proteína C-reativa não seria um bom parâmetro na prática clínica dos nutricionistas para a avaliação nutricional dos pacientes com câncer colorretal? São necessárias investigações sob o uso deste parâmetro na avaliação nutricional para determinar a conduta do profissional de nutrição.

Devido a dificuldades na interpretação desses parâmetros em virtude de alterações fisiológicas, retenção hídrica, aumento da massa tumoral, alterações hormonais devido ao tratamento ou síndromes paraneoplásicas, efeitos do tratamento antineoplásico e da doença sobre o metabolismo e composição corporal, ainda não existe método de avaliação nutricional considerado “padrão ouro”.

A incapacidade de reverter a caquexia neoplásica com oferta calórica adequada nos mostra que esta síndrome não é meramente o resultado de ingestão insuficiente de nutrientes. Os tumores necessitam de grande volume de aminoácidos, glicose e ácidos graxos para multiplicação, causando mudanças importantes no metabolismo do hospedeiro, provocando alterações no metabolismo de proteína, carboidrato e lipídio (WAITZBERG, 2006).

Do ponto de vista clínico, a diminuição da massa protéica e a atrofia esquelética predispõem o indivíduo a um risco de reparo inadequado de feridas, aumentam a susceptibilidade a infecções, levam à fraqueza e à diminuição da capacidade funcional. Sob o ponto de vista bioquímico, a perda de proteína corporal está relacionada ao aumento do nível sérico do PIF, capaz de induzir tanto a degradação como inibir a síntese protéica na musculatura esquelética. O PIF está presente na urina de pacientes caquéticos portadores de tumores gastrointestinais (GI), mas não em pacientes com pouca perda de peso (SILVA, 2006).

A gordura constitui 90% das reservas do indivíduo adulto e a depleção destes estoques é comum na caquexia. A perda de gordura é responsável pela grande parte da perda de peso e está relacionada ao aumento da lipólise, com diminuição da lipogênese e consequente queda da enzima lipase lipoprotéica. A diminuição da lipase lipoprotéica leva à hiperlipidemia e o mesmo acontece com a oxidação de triglicérides administrados por via intravenosa, que resulta em redução dos estoques de gordura e hiperlipidemia. A hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento dos ácidos graxos livres e depleção do estoque de gordura são situações observadas em pacientes desnutridos com tumores no trato gastrointestinal. As duas principais alterações do metabolismo de carboidratos associadas ao câncer são turnover elevado de glicose e disponibilidade periférica reduzida, pois a célula cancerosa

utiliza de dez a cinquenta vezes mais, em relação a células normais, a glicose preferencialmente como substrato energético. Isso indica que a presença do tumor aumenta o consumo de glicose e o esperado seria níveis de glicose reduzidos, o que não ocorre, pois o mecanismo está relacionado com níveis aumentados de lactato, resultante da glicólise elevada pelo tumor e aumento na gliconeogênese. O lactato que é metabolizado no fígado é então convertido em glicose (SILVA, 2006; WAITZBERG, 2006).

Essas alterações podem se tornar mais pronunciadas com a progressão da doença, contribuindo assim para uma depleção nutricional do paciente, uma vez que são processos de alto gasto energético e resultam em ciclos metabólicos sem relevância (WAITZBERG, 2006).

Dessa forma, estratégias terapêuticas para atenuar a resposta inflamatória aguda exacerbada, sejam elas suplementos nutricionais ou medicamentos, devem ser exploradas na tentativa de melhorar a qualidade de vida do paciente com câncer colorretal. Uma estratégia nutricional que está sendo estudada é o uso de prebióticos, probióticos e a mistura deles, os simbióticos.

3 CONTRIBUIÇÃO DA TERAPIA NUTRICIONAL COM SUPLEMENTOS SIMBIÓTICOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

A nutrição tem papel marcante no desenvolvimento e no tratamento do câncer, mas nem sempre entendido ou valorizado. A Ligação entre a Ciência da Nutrição e a Imunologia é muito estreita na Oncologia e, ao mesmo tempo, pouco aprofundada pelos nutricionistas.

Na ótica da Ciência da Nutrição são utilizados hoje vários nutrientes imunomoduladores para o tratamento do câncer e em especial para a caquexia neoplásica. Estes nutrientes demonstram benefícios farmacológicos em parâmetros inflamatórios e sistema imune, destacando – se como os mais estudados o uso dos ácidos graxos poli-insaturados ômega – 3, arginina, glutamina e os nucleotídeos. Novos grupos de alimentos funcionais, ou seja, aqueles que além de fornecerem a nutrição básica promovem a saúde, os prebióticos e probióticos ou a mistura dos dois, os simbióticos, estão entre os estudados até o momento.

O trato gastrointestinal humano é um microecossistema cinético que possibilita o desempenho normal das funções fisiológicas do hospedeiro, a menos que microrganismos prejudiciais e potencialmente patogênicos dominem. Manter um equilíbrio apropriado da microbiota pode ser assegurado por uma suplementação sistemática da dieta com probióticos, prebióticos e simbióticos. Em virtude desse fato, nos últimos anos, o conceito de alimentos funcionais passou a concentrar-se de maneira intensiva nos aditivos alimentares que podem exercer efeito benéfico sobre a composição da microbiota intestinal (SAAD,

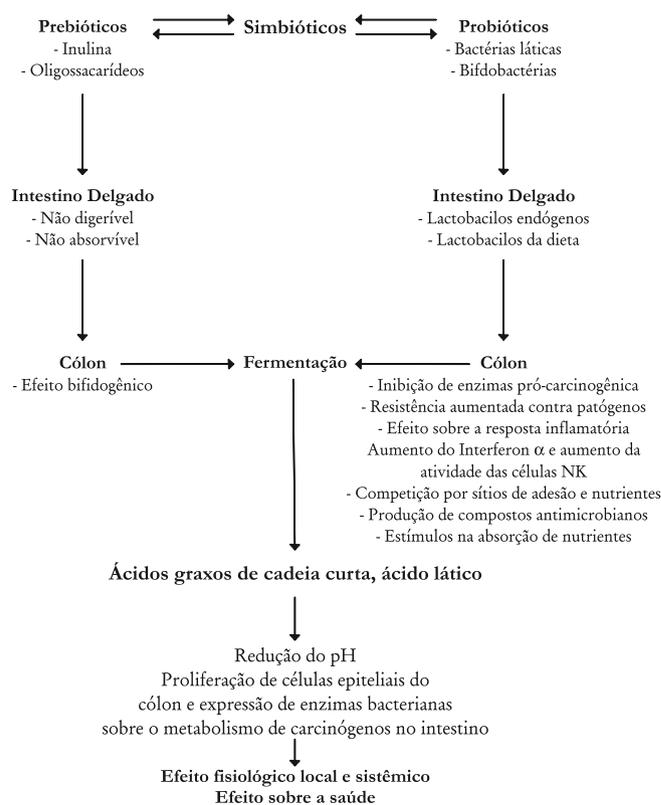


Figura 2: Mecanismos de atuação dos simbióticos

2006). Os simbióticos são atualmente os aditivos alimentares que compõem esses alimentos funcionais (Figura 2).

O efeito dos probióticos sobre a resposta imune tem sido bastante estudado. Grande parte das evidências de sistemas in vitro e de modelos animais e humanos sugere que os probióticos podem estimular tanto a resposta imune não específica quanto específica. Acredita-se que esses efeitos sejam mediados por uma ativação dos macrófagos, por um aumento nos níveis de citocinas, por um aumento da atividade das células destruidoras naturais (NK - “natural killer”) e/ou dos níveis de imunoglobulinas. Merece destaque o fato de que esses efeitos positivos dos probióticos sobre o sistema imunológico ocorrem sem o desencadeamento de uma resposta inflamatória prejudicial. Entretanto, nem todas as cepas de bactérias lácticas são igualmente efetivas. A resposta imune pode ser aumentada, quando um ou mais probióticos são consumidos concomitantemente e atuam sinergisticamente, como parece ser o caso dos *Lactobacillus* administrados em conjunto com *Bifidobacterium* (SAAD, 2006). As bactérias mais frequentemente utilizadas como suplementos probióticos para alimentos e que são mais comumente estudadas incluem os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, onde o local de preferência para a colonização intestinal destes gêneros é o cólon (CHARTERIS et al., 1998; HIRAYAMA; RAFTER, 2000).

A hidrólise enzimática bacteriana pode aumentar a biodisponibilidade de proteínas e de gordura e aumentar a liberação de aminoácidos livres. Além de ácido lático, ácidos graxos de cadeia curta, como propiônico e butírico, também são produzidos pelas bactérias lácticas. Quando absorvidos, esses ácidos graxos contribuem para o pool de energia disponível do hospedeiro e podem proteger contra mudanças patológicas na mucosa do cólon. Além disso, uma concentração mais elevada de ácidos graxos de cadeia curta auxilia na manutenção de um pH apropriado no lúmen do cólon, crucial para a expressão de muitas enzimas bacterianas sobre compostos estranhos e sobre o metabolismo de carcinógenos no intestino. Assim, a produção de ácido butírico por algumas bactérias probióticas neutraliza a atividade de alguns carcinógenos da dieta, como as nitrosaminas, resultantes da atividade metabólica de bactérias comensais em indivíduos que consomem dietas com alto teor de proteínas (SAAD, 2006).

Os mecanismos através dos quais os probióticos poderiam inibir o desenvolvimento de câncer de cólon ainda estão em estudo. Entretanto, vários mecanismos de atuação são sugeridos, incluindo o estímulo da resposta imune do hospedeiro, a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogênico, alterações qualitativas e/ou quantitativas na microbiota intestinal envolvidas na produção de carcinógenos e de promotores (ex: degradação de ácidos biliares), produção de compostos antitumorígenos ou antimutagênicos no cólon, alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal, alteração das condições físico-químicas do cólon e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro (BIELECKA et al., 2002; HIRAYAMA; RAFTER, 2000). As bifidobactérias, que colonizam o cólon em detrimento dos enteropatógenos, podem ligar-se ao carcinógeno final, promovendo sua remoção através das fezes (SAAD, 2006).

As propriedades imunomoduladoras dos prebióticos sugerem uma oportunidade para prevenir o desenvolvimento ou progressão de neoplasia, reduzindo inflamação, aumentando a função imune, reduzindo a síntese de enzimas pró-carcinogênicas. Porém, há poucos dados epidemiológicos relativos aos efeitos anticâncer específicos dos prebióticos sobre a microbiota colônica em humanos (MACFARLANE et al., 2008).

As substâncias prebióticas identificadas atualmente são os carboidratos não-digeríveis, caracterizados pela lactulose, inulina e diversos oligossacarídeos como os frutooligosacarídeos (FOS), que fornecem os tipos de carboidratos que as bactérias benéficas do cólon podem fermentar. As principais fontes utilizadas na indústria alimentícia são a chicória e a alcachofra. Exemplos de prebióticos são: FOS e a inulina. Os FOS são obtidos a partir da hidrólise da inulina. Os FOS estão presentes em alimentos de origem vegetal, como cebola, alho, tomate, banana, cevada, aveia, trigo e mel. A inulina é um polímero de glicose extraído principalmente da raiz da chicória, encontrada também no alho, cebola, aspargos e alcachofra.

Estudos com ratos demonstraram que a administração de prebióticos (oligofrutose e inulina) na dieta suprimiu significativamente o número de focos de criptas aberrantes no cólon, quando comparado à dieta controle. Essa inibição era mais pronunciada em ratos alimentados com inulina do que naqueles que recebiam oligofrutose. O papel desempenhado pela inulina e a oligofrutose na redução da formação das criptas aberrantes, um marcador pré-neoplásico precoce do potencial maligno no processo de carcinogênese do cólon, sugere que eles têm potencial para suprimir a carcinogênese no cólon. Essa prevenção provavelmente ocorre através da modificação da microbiota colônica (KAUR; GUPTA, 2002; ROBERFROID, 2002; SAAD, 2006). Os dados animais são promissores, demonstrando uma habilidade dos prebióticos para reduzir os números de focos de cripta aberrantes pré-cancerosos em 10 dos 11 estudos animais listados atualmente. Porém, traduzindo estes resultados em tentativas clínicas humanas em retardar ou prevenir o crescimento de tumor, diretamente ou indiretamente, é um desafio para o futuro. Um mecanismo pressuposto de ação e os dados experimentais sugerem provavelmente a combinação de prebióticos com probióticos que podem prover proteção contra o desenvolvimento ou recorrência de câncer (MACFARLANE et al., 2008).

Produtos importantes formados pela fermentação de prebióticos são os ácidos graxos de cadeia curta. Destes, butirato e propionato inibem o crescimento no cólon de células cancerosas, causam apoptose, reduzem metástase e protegem de carcinógenos genotóxicos aumentando a expressão de enzimas envolvida em desintoxicação. Vários estudos informaram a redução de lesões pré-neoplásicas quimicamente induzidas ou tumores de cólon em roedores tratados com inulina. O estudo de intervenção humano (Projeto SYNCAN) buscou prover a evidência experimental para redução de risco através do uso de inulina em humanos. A um grupo das pessoas polipctomizadas com risco alto para câncer de cólon e a outro com câncer de cólon depois de ressecção curativa era determinada uma preparação de suplemento simbiótico. Havia efeitos funcionais claros do simbiótico porque numerosos marcadores diferentes para risco de câncer eram favoravelmente alterados. Em conclusão, há evidência experimental considerável de que a inulina modula parâmetros de risco para câncer de cólon, em animais, e há uma tentativa de intervenção humana (POOL-ZOBEL; SAUER, 2007).

Em um estudo clínico duplo – cego randomizado, com o objetivo de verificar se um suplemento simbiótico reduziria o risco de câncer de cólon em 43 pacientes que retiraram pólipos e 37 pacientes com câncer de cólon, RAFTER et al (2007) avaliaram amostras fecal, sanguínea e biópsias antes e depois da suplementação com simbióticos. Os autores observaram que a intervenção resultou em mudanças significativas na flora fecal: Bifidobacterium e Lactobacillus aumentaram e perfringens de Clostridium diminuíram. Houve uma redução da capacidade da água fecal induzir necrose em células colônicas e melhorar a função da barreira epitelial em pacientes

polipctomizados. A análise de biópsias do cólon indicou uma exposição diminuída a genotoxinas nos pacientes polipctomizados ao término da intervenção. O consumo do simbiótico preveniu secreção aumentada de interleucina-2 através de células mononucleares de sangue periférico de pacientes polipctomizados e aumentou a produção de interferon α nos pacientes com câncer. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que vários biomarcadores de câncer colorretal podem ser alterados favoravelmente com a suplementação com simbióticos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Pelo exposto neste artigo observa-se uma crescente incidência do câncer colorretal e uma forte correlação deste tumor com fatores alimentares. Devido a este pressuposto se fazem necessários, cada vez mais, estudos que correlacionem a prevenção e o tratamento deste tumor com o apoio de uma nutrição adequada.

A ligação entre Nutrição, Imunologia e Oncologia precisa ser mais aprofundada, principalmente com relação à resposta inflamatória.

Não existe um “padrão ouro” para a avaliação nutricional dos pacientes com câncer colorretal, principalmente na vigência da caquexia e anorexia. Será que a Proteína C – reativa não seria uma “ferramenta” adequada para orientar o nutricionista sobre a conduta nutricional destes pacientes? Novos estudos são necessários.

O papel específico dos suplementos simbióticos na prevenção e tratamento do câncer colorretal não se encontra completamente esclarecido. A intervenção com simbióticos resultou em alterações significativas na composição do ecossistema bacteriano colônico que presumivelmente tem consequências para a atividade deste órgão. Estudo recente demonstra evidência indireta de que algumas das consequências da intervenção com simbióticos poderiam ser: exposição diminuída do epitélio a agentes genotóxicos, estrutura de mucosa aprimorada e aumento na produção de interferon α . Entretanto, o desenvolvimento de novos estudos clínicos e experimentais é necessário neste campo desafiador para avaliar os possíveis efeitos na quimioprevenção, assim como no tratamento de pacientes com câncer colorretal.

5 REFERÊNCIAS

BIELECKA, M.; BIEDRZYCKA, E.; MAJKOWSKA, A. Selection of probiotics and prebiotics for synbiotics and confirmation of their in vivo effectiveness. **Food Research International**, Ottawa, v. 35, n. 2-3, p. 125-131, 2002.

BIELECKA, M.; BIEDRZYCKA, E.; MAJKOWSKA, A. Selection of probiotics and prebiotics for synbiotics and confirmation of their in vivo effectiveness. **Food Research International**, Ottawa, v. 35, n. 2, p. 125-131, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde.

Instituto Nacional de Câncer. **Falando sobre câncer do intestino**. Rio de Janeiro: INCA, 2003.

Brasil. Ministério Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

CANNA, K.; McARDLE, P.A.; McMILLAN, D.C.; et al. The relationship between tumors T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 92, n. 4, p. 651-654, 2005.

CAPELOZZI, V.L. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 1, p. 321-328, 2001.

CASSIMIRO, C. Factores etiopatogénicos em el câncer colorretal: aspectos genéticos Y clínicos, v. 17, n. 3, p. 64, 2002.

CERVI, A.; HERMSDORFE, H.H.M.; RIBEIRO, R.C.L. Tendência da Mortalidade por Doenças Neoplásicas em 10 Capitais Brasileiras, de 1980 a 2000. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 407-418, 2005.

CHARTERIS, W.P.; KELLY, P.M.; MORELLI, L.; COLLINS, J.K. Ingredient selection criteria for probiotic microorganisms in functional dairy foods. **International Journal of Dairy Technology**, Huntingdon, v. 51, n. 4, p. 123-136, 1998.

COTTI, G.C.C.; et al. Genética do câncer colorretal. **Revista Médica**, v. 79, n. 2, p. 46-49, 2000.

DABELSTEEN, E.; GAO, S. ABO blood-group antigens in oral cancer. **Journal of Dental Research**, Chicago, v. 84, n. 1, p. 21-28, 2005.

DÍEZ, M.; PÉREZ, J.; MARTÍN, A. Marcadores tumorales de valor pronóstico en adenocarcinomas de colon y recto. **Gastroenterol Integr**, v. 2, p. 207-221, 2001.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C.M.; CAMARGO, K.G. Dieta e Câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de nutrição**, Campinas, v. 17, n. 4, p. 496-500, 2004.

GARÓFOLO, A.; LOPEZ, F.A. Novos conceitos e propostas na assistência nutricional da criança com câncer. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 140-146, 2002.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A.S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1995.

- GILLILAND, S.E. Probiotics and prebiotics. **Applied Dairy Microbiology**. p. 327-343, 2001.
- GUERRA, M.R.; GALLO, C.V.M.; AZEVEDO, G.; MENDONÇA, S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 228-229, 2005.
- HIRAYAMA, K.; RAFTER, J. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. **Microbes and Infection**, Paris, v. 2, n. 6, p. 681-686, 2000.
- HOLZAPFEL, W.H.; SCHILLINGER, U. Introduction to pre- and probiotics. **Food Research International**, Ottawa, v. 35, n. 2-3, p. 109-116, 2002.
- KAUR, N.; GUPTA, A.K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. **Journal of Biosciences**, Bangalore, v. 27, n. 7, p. 703-714, 2002.
- KYLE, U.G.; PIRLICH, M.; SCHUETZ, T.; et al. Is nutritional depletion by nutritional risk index associated with increased length of hospital stay? A population-based study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Thoroface, v. 28, n. 2, p. 99-104, 2004.
- MACFARLANE, G.T.; STEED, H.; MACFARLANE, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. **Journal of Applied Microbiology**, London, v. 104, n. 2, p. 305-344, 2008.
- MACHADO, D.F.; SILVA, R.R.; FANCHIOTTI, F.E.; COSTA, N.M.B. Prebióticos, probióticos e simbióticos e seus efeitos na biodisponibilidade do cálcio. **Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo, v. 22, p. 73- 83, 2001.
- MATTILA-SANDHOLM, T.; MYLLARIEN, P.; CRITTENDEN, R.; MOGENSEN, G.; FODÉN, R.; SAARELA, M. Technological challenges for future probiotic foods. **International Dairy Journal**, Barking, v. 12, n. 2-3, p. 173-182, 2002.
- McMILLAN, D.C.; WOTHERSPOON, H.A.; FEARON, K.C.H.; et al. A Prospective Study of Tumor Recurrence and the Acute-Phase Response After Apparently Curative Colorectal Cancer Surgery. **American Journal of Surgery**, New York, v. 170, n. 4, p. 319-322, 1995.
- NETO, J.D.C.; BARRETO, J.B.P.; FREITAS, N.S.; QUEIROZ, M.A. Câncer Colorretal: Características Clínicas e Anatomopatológicas em Pacientes com Idade Inferior a 40 anos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 430-434, 2006.
- NIKITEAS, N.I.; TZANAKIS, N.; GAZOULI, M.; et al. Serum IL-6, TNF and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 11, n. 11, p. 1639-1643, 2005.
- Normas e Recomendações do INCA. Prevenção e Controle de Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 317-332, 2002.
- PEREIRA, J.R.T.; TORRES, R.A.B.; NOGUEIRA, A.M.M.F. Acometimento Metastático Linfonodal no Câncer Colorretal. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 89-93, 2006.
- PINHO, M. Marcadores Tumorais em Câncer Colorretal. In: Rossi, B.M.; Nakagawa, W.T.; Ferreira, F.O. **Câncer de cólon, reto, ânus**. São Paulo: Lemar e Tecned editora, 2004. Cap. 7, p. 87-104.
- PINHO, M.S.L. A Estória Biomolecular do Pólipo Adenomatoso. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 199, 2005.
- PINHO, M.S.L.; FERREIRA, L.C.; BRIGO, M.J.K.; et al. Incidência do câncer colorretal na região de saúde de Joinville (SC). **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 73-76, 2003.
- POOL-ZOBEL, B.L.; SAUER, J. Overview of experimental data on reduction of colorectal cancer risk by inulin-type fructans. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 137, n. 11, p. 2580s-2584s, 2007.
- PUPPONEN-PIMIÄ, R.; AURA, A.M.; OKSMAN-CALDENTEY, K.M.; et al. Development of functional ingredients for gut health. **Trends in Food Science & Technology**, Cambridge, v. 13, n. 1, p. 3-11, 2002.
- RAFTER, J. Probiotics and colon cancer. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, London, v.17, n. 5, p. 849-859, 2003.
- RAFTER, J.; BENETT, M.; CADERNI, G.; et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 85, n. 2, p. 488-96, 2007.
- ROBERFROID, M.B. Functional food concept and its application to prebiotics. **Digestive and Liver Disease**, Roma, v. 34, n. 2, p. s105-s110, 2002.
- ROBERFROID, M.B. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 73, n. 2, p. 406s-409s, 2001.
- ROBERT, J.; COHEN, N. Evolution of immune surveillance and tumor immunity: Studies in xenopus immunology. **Immunological Reviews**, Copenhagen, v. 166, p. 231-243, 1998.
- ROCA, F.; MACRO, L.V.; MORANDI, A.; et al. Prognostic value of

E-cadherin, beta-catenin, MMPs (7 and 9), and TIMPs (1 and 2) in patients with colorectal carcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 93, n. 2, p. 151-160, 2006.

SAAD, S.M.I. Probióticos e prébióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.

SANDERS, M.E. Probiotics: considerations for human health. **Nutrition Reviews**, v. 61, n. 3, p. 91-99, 2003.

SILVA, M.P.N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 61-72, 2006.

TISDALE, M.J. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. **Nutrition**, Burbank, v. 13, n.1, p.1-7, 1997.

VILLA, M.L.; FERRARIO, E.; BERGAMASCO, E.; BOZZETTI, F.; COZZAGLIO, L.; CLERICI, E. Reduced natural killer cell activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. **British Journal of Cancer**, London, v. 63, n. 6, p. 1010-1014, 1991.

WAITZBERG, D.L. **Dieta, Nutrição e Câncer**. São Paulo: Editora Atheneu; 2006.

WIGMORE, S.J.; McMAHON, A.J.; STURGEON, C.M.; FEARON, K.C. Acute-phase protein response, survival and tumor recurrence in patients with colorectal cancer. **The British Journal of Surgery**, Bristol, v. 88, n. 2, p. 255-260, 2001.

WONG, P.W.; ENRIQUEZ, A.; BARRERA, R. Nutritional support in critically ill patients with cancer. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 743-767, 2001.