

ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Edição VIII

Capítulo 3

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA PROGRESSÃO DO CÂNCER COLORRETAL

ANA CAROLINE ROCHA SANTOS¹

BIANCA FULAS DENARDI¹

CAROLINE DAL SANT GIORDANI¹

CATARINA GOMES E SILVA¹

CLARICE LISBOA NOVAIS¹

IGOR CASOTTI DE PADUA¹

ISABELE SILVA SANTOS DA CUNHA¹

JULIANA ALVES DA SILVA¹

LUCAS GOMES BARCELLOS¹

LUCAS VINCENZI ZACARIA¹

MANOELA LENZI PINTO¹

NATALIA SOBIERAYSKI ESNOELA¹

1. Discente - Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Palavras-Chave: Microbiota intestinal; Câncer colorretal.

Doi

10.59290/978-65-6029-147-8.3

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é extremamente comum, sendo a terceira principal causa de mortes por câncer no mundo e a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer, destacando-se como um problema de saúde pública global. Os sintomas incluem sangue nas fezes e mudanças nos hábitos intestinais. Epidemiologicamente, mais de 50% dos casos ocorrem no reto e sigmoide e 95% são adenocarcinomas. É mais comum em homens, podendo ser diagnosticado com colonoscopia e tratado com terapia cirúrgica e quimioterapia adjuvante, apresentando grandes taxas de ressecção intestinal.

A microbiota intestinal compreende um extenso e complexo conjunto polimicrobiano, predominantemente anaeróbico estrito, que atua de modo simbótico para a homeostase sistêmica. Sua formação e multiplicação começa no nascimento, enquanto a modificação de sua composição depende principalmente de vários fatores genéticos, nutricionais e ambientais (CLAY *et al.*, 2022). O microbioma intestinal é cada vez mais reconhecido como relevante para a iniciação e progressão do CCR, mas os mecanismos específicos ainda são desafiadores de definir (KIM & LEE, 2022). O desequilíbrio de determinados microrganismos influencia o desenvolvimento de doenças crônicas, desde metabólicas até gastrointestinais, como o CCR. É essencial considerar tanto os fatores do hospedeiro quanto os bacterianos para entender as contribuições dos microrganismos para a carcinogênese, especialmente porque alguns microrganismos podem ativar receptores de células hospedeiras ou cobrir a superfície do tumor sem invadir diretamente as células (DOS REIS *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal desempenha funções fisiológicas essenciais, incluindo fermentação de fibras dietéticas não digestíveis, me-

tabolismo anaeróbico de peptídeos e proteínas, proteção contra patógenos e modulação do sistema imunológico. A interação entre o hospedeiro e a microbiota intestinal resulta na produção de uma ampla gama de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e metabólitos de ácidos biliares (BAs) (GRIVENNIKOV, 2013). Estudos em humanos e camundongos demonstraram que os ácidos biliares secundários (SBAs) modulam a inflamação intestinal e a tumorigênese. Ademais, a composição da microbiota intestinal é apontada como um fator de risco relevante para o desenvolvimento de CCR. Estudos experimentais iniciais, como o de Reddy (1974), mostraram que animais em condições livres de germes não desenvolvem tumores colônicos induzidos quimicamente, ao contrário dos mantidos em condições convencionais (HOFSETH, 2020). Estudos epidemiológicos, perfilamento do microbioma de fezes e tecidos colorretais, e modelos pré-clínicos identificaram táxons específicos e fatores bacterianos que contribuem para o CCR.

Há também um foco crescente na identificação de microrganismos específicos na microbiota intestinal que estão associados ao risco de CCR. A detecção precoce desses microrganismos pode ser crucial para monitorar e potencialmente reduzir o risco de desenvolvimento de CCR (QU *et al.*, 2023). Alterações específicas no microbioma intestinal e no metaboloma foram descritas no CCR, apoiando o papel crítico da disbiose da microbiota intestinal e dos metabólitos relacionados à microbiota no processo de carcinogênese, formação e progressão do CCR (QUAGLIO *et al.*, 2022). Isso caracteriza-se também como um possível alvo de intervenção para apoio terapêutico, sendo um possível instrumento para triagem, detecção precoce e previsão do resultado do tratamento (REBERSEK, 2021).

O objetivo desta revisão de literatura é explorar as evidências atuais sobre a relação entre a microbiota intestinal e o câncer colorretal, identificar os mecanismos pelos quais a microbiota influencia a carcinogênese e discutir as implicações clínicas e futuras direções de pesquisa no campo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa abrangente sobre o papel da microbiota intestinal na progressão do câncer colorretal, realizada entre os meses de junho e julho de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. A estratégia de busca foi realizada em Junho de 2024 a partir da base de dados informada e utilizando descritores do Medical Subject Headings (MeSH), a seguinte estratégia de busca foi utilizada: ("intestinal microbiota" OR "gut microbiota" OR "intestinal flora" OR "microbiome" OR "microbial dysbiosis" OR "microbiota composition" OR "microbial metabolites" OR "bacterial community") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasms" OR "colorectal carcinoma" OR "intestinal cancer" OR "colorectal adenoma" OR "intestinal oncogenesis" OR "colorectal malignancy") AND ("progression" OR "neoplasm progression" OR "tumor progression"). Desta busca foram encontrados 295 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2014 a 2024, com revisão em humanos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: relatos de caso, artigos duplicados, não disponibilizados na íntegra, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, 185 artigos foram submetidos à leitura para revisão. Os

resultados foram apresentados de forma descriptiva, divididos em categorias temáticas abordando: o papel da microbiota na carcinogênese do câncer colorretal, as principais bactérias envolvidas nesse processo, a associação entre a doença inflamatória intestinal, a microbiota intestinal e o câncer colorretal, bem como seu tratamento e profilaxia.

Considerações Éticas

Esta revisão respeitou todas as considerações éticas pertinentes ao uso de dados secundários de estudos publicados.

O PAPEL DA MICROBIOTA NA CARCINOGENESE DO CÂNCER COLORRETAL

A microbiota intestinal de um indivíduo é dependente de diversos aspectos da interação do mesmo com o ambiente. Dessa forma, fatores externos como infecções e uso de antibióticos, radiação, uso de álcool ou cigarro, padrões alimentares insalubres, obesidade, baixo grau de atividade física, estresse e baixo status econômico somam-se a fatores internos e promovem a disbiose associada ao câncer colorretal (CCR). Internamente, fatores como a diversidade microbiana, o equilíbrio entre citocinas pró e antiinflamatórias, a secreção de IgA e uma barreira mucosa saudável regulam a microbiota intestinal (REBERSEK, 2021).

Quando ocorre uma alteração na microbiota, chama-se o fenômeno de disbiose. A disbiose pode causar mudanças no metabolismo intestinal e também pode se associar a outras sintomatologias no corpo humano, como alteração de humor e cognição. Sabe-se atualmente que a desregulação da microbiota pode gerar inflamação e modular diversas formas de transdução de sinais no organismo, que estão relacionadas com a carcinogênese do câncer colorretal. Além disso, esse fator pode reduzir as respostas imu-

nes do organismo às alterações tumorais e à eficácia de quimioterapia e imunoterapia. (REBERSEK, 2021) Estima-se que cerca de 20% dos tumores de cólon são precedidos por inflamação (GRIVENNIKOV, 2013). Ademais, a produção de toxinas e metabólitos carcinogênicos pelas bactérias também promovem o desenvolvimento da doença (DOS REIS *et al.*, 2019).

A microbiota tem funções estruturais, protetivas e metabólicas sobre a saúde colorretal, atuando sobre absorção de minerais e nutrientes, a síntese de diversas enzimas, vitaminas e aminoácidos e a produção de ácidos graxos de cadeia curta. Os metabólitos decorrentes da fermentação da microbiota intestinal fornecem energia para as células epiteliais, fortalecem a integridade da mesma e promovem imunomodulação e proteção contra organismos patogênicos (REBERSEK, 2021).

Alguns microrganismos modulam o efeito da dieta sobre o risco de CCR ao gerarem butirato, folato e biotina, que regulam a proliferação epitelial. Dietas ricas em gorduras levam ao acúmulo de metabólitos bacterianos como os lipopolissacarídeos, que causam inflamação intestinal. Emulsificadores e conservantes alimentícios são capazes de alterar a microbiota gerando colite e síndrome metabólica. Dado que ambas as alterações foram ligadas ao câncer colorretal de início precoce, é realizada a hipótese que os aditivos alimentares também promovam a neoplasia (HOFSETH, 2020).

Além de estar relacionada com a gênese do câncer, a microbiota também é um fator importante para a sua progressão. Diversos microrganismos intestinais podem promover proliferação tumoral e tornar a região mais suscetível a uma grande progressão ao reduzir a quantidade de células T CD3+ e também o recrutamento de células CD4, Th17, IL17A e CCR6 (KIM & LEE, 2022).

PRINCIPAIS BACTÉRIAS

Acredita-se que o trato gastrointestinal adulto seja habitat de cerca de 10¹³ a 10¹⁴ microrganismos, incluindo mais de 1000 espécies e 7000 cepas distintas de bactérias (REBERSEK, 2021; KIM & LEE, 2022). A população bacteriana da microbiota intestinal geralmente é dividida entre organismos comensais e patogênicos, sendo que sua composição varia de acordo com fatores como idade, dieta, uso de medicamentos, segmento do trato digestivo, assim como a saúde do indivíduo (REBERSEK, 2021). Alguns elementos apontados como característicos da microbiota intestinal saudável são: a integridade da barreira mucosa; o equilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios; a diversidade de espécies e a proporção entre seres comensais e patogênicos que a compõem, aspectos estes que se apresentam significativamente alterados em amostras de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) ou CCR (QUAGLIO *et al.*, 2022; REBERSEK, 2021). Os principais grupos encontrados no trato digestivo normal de um adulto incluem Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, enquanto, em indivíduos com DII, observa-se uma menor abundância de Bacteroidetes e Firmicutes e o aumento de Proteobacteria (QUAGLIO *et al.*, 2022; REBERSEK, 2021). Embora o aumento dos organismos oportunistas observado nos estados de disbiose seja um ponto-chave na progressão do CCR, tendo em vista o papel destes em eliciar o processo inflamatório e a ativação de vias de sinalização carcinogênicas, a perda de bactérias protetoras e de seus mecanismos reguladores também tem sido implicada como uma etapa relevante na patogênese. Neste sentido, destacam-se principalmente espécies como *Faecalibacterium prausnitzii* e as do gênero *Roseburia*, ambos importantes sintetizadores de

butirato, e que são encontrados em níveis consideravelmente menores em portadores de DII e naqueles em risco de desenvolver esta doença (QUAGLIO *et al.*, 2022). Apesar da influência que a região geográfica pode ter na composição da microbiota, uma meta-análise foi capaz de identificar um grupo de espécies que estão consistentemente aumentadas em amostras fecais de pacientes com CCR, independentemente de suas regiões de origem, incluindo *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella intermedia*, *Alistipes finegoldii* e *Thermanaerovibrio acidaminovorans* (WONG & YU, 2019; QU *et al.*, 2023). Além destes organismos, outros, como *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus gallolyticus*, também têm sido fortemente associados ao CCR, sendo que estes, em conjunto com o *F. nucleatus* e o *B. fragilis* enterotoxigênico (BF-ET) são os espécimes cujos mecanismos onco-gênicos foram melhor estudados até então (REBERSEK, 2021; QU *et al.*, 2023).

E. coli é um Gram-negativo anaeróbio facultativo altamente prevalente no trato digestivo, apresentando uma grande variedade de cepas, desde inofensivas até patogênicas, gerando seus efeitos deletérios através de uma série de mecanismos, dentre os quais destaca-se, para esta discussão, a ação da colibactina. A colibactina é um peptídeo expresso por cepas de *E. coli* portadoras da ilha de patogenicidade policeptídeo sintase (pks) que atua como uma genotoxina, na medida em que induz, nas células intestinais, a lesão ao DNA de dupla hélice, a formação de ligações cruzadas interfilamentares e a regulação negativa de proteínas envolvidas nos mecanismos de reparo do DNA, fazendo com que, ao longo de vários ciclos, ocorra o acúmulo e a propagação de mutações cromossômicas nestas células (DOS REIS *et al.*, 2019). Um estudo demonstrou que organóides intes-

tinais humanos infectados por *E. coli* pks+ desenvolvem assinaturas mutacionais também encontradas no CCR, sendo as mutações do gene APC as mais compatíveis com o padrão pks (CLAY *et al.*, 2022). A cepa de *E. coli* produtora de colibactina está, então, fortemente associada ao CCR, sendo detectada em cerca de 60% dos pacientes com CCR, no entanto, o motivo pelo qual ela também pode ser encontrada em até 20% dos indivíduos saudáveis ainda é desconhecido (CLAY *et al.*, 2022).

B. fragilis é um Gram-negativo anaeróbio cujas cepas são, geralmente, categorizadas como não-toxigênicas ou toxigênicas. A cepa BFET está associada tanto ao CCR quanto à DII, demonstrando capacidade de induzir ambas as patologias em modelos animais. A patogenicidade de BFET está associada principalmente à toxina *B. fragilis* (BFT), a qual pode ser detectada em amostras clínicas de pacientes com CCR e apresenta uma série de mecanismos de ação: indução de vias tumorigênicas; estimulação da proliferação das células epiteliais colônicas; supressão da apoptose; indução de alterações epigenéticas e desregulação imunológica, estabelecendo, com isso, um cenário favorável para a iniciação e a progressão do câncer (CLAY *et al.*, 2022). A BFT apresenta capacidade de ligar-se a receptores das células epiteliais colônicas, levando à clivagem da E-caderina, permitindo o translocamento da β -catenina ao núcleo, resultando na ativação da via de sinalização Wnt, aumentando a expressão de oncogenes, como o c-myc, ultimamente promovendo a proliferação celular (DOS REIS *et al.*, 2019). Assim como a colibactina, a BFT apresenta efeito genotóxico, atuando através da geração de espécies reativas do oxigênio. Foi observado, também, que a interação da BFT com as células epiteliais colônicas provoca o aumento da permeabilidade do epitélio, contribuindo para a ativação do STAT3, induzindo

uma infiltração intensa da lâmina própria por linfócitos T CD4+ produtores de IL-17. O aumento da concentração local de IL-17 estimula a expressão de quimiocinas, atraindo células mieloides ao infiltrado, onde, por efeito da BFT, amadurecem à forma de células supressoras derivadas de linhagem mieloide, de caráter imunossupressor, inibindo a resposta imune antitumoral local, contribuindo para o desenvolvimento do tumor (DOS REIS *et al*, 2019). Outro efeito descrito da IL-17 neste ambiente é a estimulação da expressão de genes anti-apoptóticos, como Bcl-xL e Bcl-2 nas células tumorais, aumentando sua sobrevivência (DOS REIS *et al*, 2019). Além de seus efeitos carcinogênicos, a BFET pode influenciar a composição da microbiota, favorecendo a proliferação de outras bactérias oncogênicas, como demonstrado em um estudo que destacou a abundância concomitante de bactérias *E. coli* pks+ e BFET em biofilmes gastrointestinais de pacientes com polipose adenomatosa familiar, muito maior que aquela observada em controles saudáveis (CLAY *et al.*, 2022).

F. nucleatum é um Gram-negativo anaeróbico não-toxicogênico, encontrado principalmente na cavidade oral. Diferentemente dos organismos discutidos anteriormente, a sua patogênese não aparenta estar relacionada à produção de toxinas, mas sim às suas moléculas de superfície, principalmente as adesinas. Fap2 é uma adesina com capacidade de adesão a domínios de N-acetil-D-galactosamina (Gal-GalNAc), facilitando a ligação de *F. nucleatum* a tecidos cujas células expressam esta molécula em sua superfície, como no caso dos tecidos de adenomas displásicos de cólon e de câncer colorretal (DOS REIS *et al*, 2019). Fap2 também é capaz de ligar-se ao imunorreceptor de linfócitos T com domínios Ig e ITIM (TIGIT), um checkpoint imune, e ativá-lo, induzindo uma diminuição da imunidade antitumoral e da

função de linfócitos T CD4+, T CD8+ e células NK (DOS REIS *et al*, 2019). FadA, outra adesina de destaque, atua de maneira relativamente similar à BFT, na medida em que liga-se à E-caderina expressa nas células do cólon, levando à ativação da via β -catenina/Wnt, culminando na maior expressão de oncogenes e aumento da proliferação celular. Além disso, a ligação de FadA à E-caderina também parece estimular a regulação positiva da anexina A1, componente modulador da sinalização da via β -catenina/Wnt importante para a ativação da ciclina D1, estimulando a proliferação celular (DOS REIS *et al*, 2019). Além disso, estudos mostram que pacientes com uma maior população da bactéria, tinham uma maior expressão tanto de proteínas quanto de genes inflamatórios. Alguns exemplos seriam o fator nuclear kappa beta, o fator de necrose tumoral alta e as interleucinas IL-12, IL-8 e IL-6. Essa maior expressão inflamatória auxilia no desenvolvimento tumoral e na ocorrência de metástases (DOS REIS *et al*, 2019). Esse aumento populacional bacteriano começa nos estágios iniciais do desenvolvimento do tumor, após o gene APC perder a sua atividade de supressão tumoral, permitindo com que o *Fusobacterium* aplique seu efeito carcinogênico das células do cólon (DOS REIS *et al*, 2019). O tecido tumoral é considerado um local adequado para a proliferação, principalmente pelo fato de o tecido e a bactéria não competirem pelos mesmos recursos para formação de energia. No caso do tumor, os carboidratos são considerados a maior fonte de produção energética. Já no microrganismo, o mais utilizado são aminoácidos e peptídeos (DOS REIS *et al*, 2019). Portanto, a maior quantidade de *F. nucleatum* é relacionado a um pior prognóstico da doença e maior chance de metástase, tendo assim uma relação direta com a idade e o diâmetro em pacientes de câncer colorretal. Por isso, a bactéria pode ser con-

siderada um potencial biomarcador para ter uma previsão do diagnóstico dos pacientes com câncer no cólon (QUAGLIO *et al.*, 2022; REBERSEK, 2021).

O CCR ASSOCIADO À DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E A MICROBIOTA INTESTINAL

As DII compõem um grupo heterogêneo do qual fazem parte a Retocolite Ulcerativa (UC) e a Doença de Crohn, que são fatores de risco comuns para o desenvolvimento do câncer colorretal pelo quadro de inflamação crônica, que pode iniciar e impulsionar a tumorigenesis (QUAGLIO *et al.*, 2022). Apesar de não ser completamente elucidado o mecanismo de desenvolvimento das doenças inflamatórias intestinais sabe-se que fatores genéticos e ambientais (como uso de antibióticos, estresse, dieta e tabagismo) têm influência no quadro.

Nas DDI há inflamação da mucosa, em diferentes níveis de acordo com a etiologia, que levam a um comprometimento da sua integridade, permitindo que bactérias do lúmen penetrem na submucosa e iniciem nesta camada o processo inflamatório, o que lesiona ainda mais a mucosa do paciente (QUAGLIO *et al.*, 2022). Além disso, essas bactérias podem ativar o sistema imunológico do hospedeiro, desencadeando uma cascata biológica que pode levar à quebra da barreira intestinal.

Essas doenças são fruto de uma complexa e ainda pouco compreendida interação entre desregulação imune, disbiose da microbiota, gatilhos ambientais e predisposição genética, de tal modo que esses mesmos fatores contribuem para a inflamação crônica intestinal (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

A presença de UC e/ou colite de Crohn de longa duração aumenta o risco de CCR de 2 a 3 vezes. (SHAH, ITZKOWITZ, 2022) A duração

da UC está diretamente relacionada à prevalência de CCR nessas populações, estimando-se que 1%, 3% e 7% de indivíduos com UC terão CCR após 10, 20 e 30 anos de doença, respectivamente. (SHAH, ITZKOWITZ, 2022) Não há como prever com segurança quais pacientes com UC desenvolverão câncer colorretal associado a retocolite (CAC), de tal modo que a abordagem deve ser individualizada tanto para definir o início da triagem bem como a vigilância subsequente.

O CCR originário na DII pode ser considerado um modelo representativo do processo de carcinogênese induzido pela inflamação. A inflamação crônica é responsável por danificar o DNA mediante estresse oxidativo, levando a inativação dos genes supressores de tumor e uma ativação dos oncogenes. A própria resposta inflamatória do indivíduo, de forma desregulada, contribui para o processo de inflamação-displasia-carcinoma. Na presença de DII, ocorre o fenômeno de “Cancerização de campo”, que corresponde a propensão à transformação neoplásica de uma mucosa intestinal cronicamente inflamada, contribuindo para os maiores índices de neoplasias sincrônicas e metacrônicas observadas nessa situação (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

Além disso, há o somatório da influência da mesma via responsável pelo CCR esporádico (sCCR), em que observa-se instabilidade em cromossomos e microssatélites, além do fenótipo metilador das ilhas CpG. Genes condutores, como APC, KRAS, p53 são encontrados alterados tanto no CAC quanto no sCCR, apresentando-se como mutações clonais que afetam não somente a região do tumor mas também podem ser encontradas em áreas adjacentes. Entretanto, o momento e a frequência em que essas alterações se apresentam divergem entre esses dois tipos de tumores (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

A análise dessas alterações levaram ao desenvolvimento do modelo “Big Bang” para expressar a progressão do CCR, uma vez que se percebeu a similaridade entre o CAC e as displasias de alto grau (HGD). De acordo com essa teoria, as alterações moleculares induzidas pela inflamação ocorrem de forma abrupta em uma população de células clonais pré-existentes, ao invés do acúmulo gradual de fatores ambientais. Isso se soma, ainda, ao fato de que a região colorretal apresenta-se em constante divisão, favorecendo a proliferação e perpetuação dessas mutações (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

Ademais, bactérias desempenham um papel importante na carcinogênese do CAC. Pacientes com colite apresentam uma disbiose fruto da redução da diversidade da microbiota pela proliferação de determinadas espécies. Associado a isso, porém de difícil investigação, a presença de bactérias promotoras de tumor e a ausência de cepas protetoras podem contribuir para o desenvolvimento tumoral, sendo as espécies *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Escherichia coli* portadoras da ilha de patogenicidade policetídeo sintase (pks) e *Bacteroides fragilis* que expressão a toxina B. fragilis toxin (BFT), com seus mecanismos discutidos anteriormente, as principais envolvidas.

No que se refere às displasias associadas à DII, as mesmas podem se apresentar de forma não convencional quanto a morfologia das cripas, podendo ocorrer em até $\frac{1}{3}$ desses indivíduos, e estão associadas à alterações potencialmente carcinogênicas. Uma minoria pode se apresentar à endoscopia como uma lesão plana ou “invisível” (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

A presença de epitélio serrilhado (ou hiperplásico) requer um diagnóstico diferencial, uma vez que pode ser observado tanto no epitélio colônico pós inflamação, em regeneração, quanto ser o fenótipo associado à uma trans-

formação neoplásica. Pacientes com UC tem um risco 4 vezes maior de desenvolvimento de câncer na presença de epitélio serrilhado (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

Os fatores de risco para CCR relacionados às DII podem ser divididos em: relacionados ao paciente, relacionados à doença, relacionados à patologia. Destacam-se aqueles sugestivos de inflamação crônica, como doença extensa, alteração histológica, inflamação cumulativa/longa - englobando a duração e a gravidade do quadro - e a colangite esclerosante primária (PSC); a presença de displasia prévia e histórico familiar de CCR e parente de primeiro grau.

Fatores relacionados ao Paciente

A idade elevada é um fator de risco, assim como uma duração prolongada da doença. Indivíduos do sexo masculino tem 1,5 vezes mais chance de desenvolverem aCRN. A presença de histórico familiar de DII por si só não configura um risco aumentado. Outros fatores clássicos, como obesidade, sedentarismo e consumo elevado de carne vermelha também contribuem.

Fatores relacionados à Doença.

Quanto às DII, acima do tipo de doença (UC ou Doença de Crohn, sendo a primeira associada a um maior risco), têm-se como principais fatores a extensão e duração da doença, além da presença de PSC. A doença extensa (geralmente definida como envolvimento colônico $> 50\%$ na CD ou inflamação que se estende proximalmente à flexura esplênica na UC a qualquer momento durante o curso da doença) está associada a um risco significativamente 2 a 3 vezes maior de neoplasia associada à DII, em comparação com a extensão intermediária da CD e a UC do lado esquerdo — ambas ainda associadas a risco elevado. A Proctite não configura risco elevado (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

A maioria dos sCCR são diagnosticados pelo menos 8-10 anos após início dos sintomas da DII. Entretanto, uma proporção considerável pode ocorrer em pacientes que não possuem uma colite de longa data. Assim, a carga inflamatória cumulativa (CIB) pode ser um indicador confiável para iniciar a triagem/vigilância. Pacientes DII sintomáticos geralmente tendem a ter um diagnóstico tardio de CAC (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

A presença de DII associada à PSC aumenta em 3 a 5 vezes o risco de desenvolver câncer colorretal avançado (aCRN) comparado à pacientes somente com DII. Ainda que não se saiba exatamente o mecanismo associado, alterações no metabolismo do ácido biliar e microbioma podem estar associadas. Desse modo, têm-se que mediante diagnóstico de PSC, o rastreamento deve ser iniciado/intensificado, reduzindo o limiar para realização de proctocolectomia total caso identifique-se displasia. Em contrapartida, a presença de pseudopólipos parece estar mais associada à DII, não necessitando de cuidados especiais (SHAH & ITZKOWITZ, 2022). Estenoses na UC, mas não na doença de Crohn, também elevam a suspeição.

Fatores relacionados à Patologia.

A presença de inflamação “histológica” (e não somente a visualizada na endoscopia) é um fator de risco considerável. Entretanto, em pacientes com PSC, baixos níveis de inflamação colônica não se correlacionam com redução do risco. A CIB apresenta-se como um parâmetro mais fidedigno para predizer risco quando comparada à análise da inflamação em um momento isolado, tendo em vista seu curso dinâmico.

Histórico de Displasia

Devido ao efeito da “Cancerização”, há maior risco de neoplasias sincrônica e metacrônicas em pacientes com DII. Como men-

cionado anteriormente, a PSC é um fator de risco independente para a progressão de LGD.

Outros Fatores

A presença de alterações moleculares nesses tecidos, como aneuploidia ou alteração no p53 são fatores de risco. Ainda que existam loci relacionados ao risco de DII e CCR, excetuando-se uma variação no STAT3, não há loci compartilhados conhecidos para DII e CCR.

Com base no exposto é de extrema importância o rastreamento da patologia, sendo a colonoscopia a principal medida nesse aspecto, dado a inexistência de um biomarcador não-invasivo eficaz. O exame deve ser realizado com o paciente em fase de remissão da doença, por um endoscopista experiente, classificando-se as lesões e podendo utilizar de técnicas adicionais de imagem/coloração para auxílio. O rastreamento é capaz de diminuir a mortalidade relacionada ao CCR em 70%, quando comparado com indivíduos que não realizam rastreamento (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

Como mencionado anteriormente, as displasias podem se manifestar de forma não convencional, sem alterar a morfologia da cripta. Assim, a realização de biópsias aleatórias visando abranger essas situações pode ser uma ferramenta complementar útil na investigação (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

TRATAMENTO E PROFILAXIA

A remoção da porção do intestino grosso onde está o tumor, conhecida como ressecção cirúrgica, é a base do tratamento voltado à cura do CCR. A cirurgia (proctocolectomia total) deve ser considerada quando: a displasia não for completamente ressecável e tiver histologia confirmada - independente do grau; há incapacidade de realizar exame de rastreamento adequadamente; há displasia de alto grau em pacientes com PSC ou desejo do paciente. En-

tretanto, há situações em que a colectomia subtotal ou parcial é adequada. Associa-se uma ileostomia ou anastomose ileal-anal. O rastreamento deve ser individualizado de acordo com as características do paciente pré-procedimento, atentando-se para o risco de “cancerização”. (SHAH & ITZKOWITZ, 2022).

Todavia, avanços recentes exploram formas complementares e alternativas de tratamento. Entre elas, a relação entre o tratamento do CCR e as alterações no microbioma intestinal recebe destaque na literatura. A seguir, são relatadas algumas das influências da microbiota nos diferentes modos de tratamento da doença.

Quimioterapia

O conjunto polimicrobiano presente no intestino desempenha um relevante papel na regulação da citotoxicidade de alguns medicamentos anticâncer, podendo influenciar, desse modo, a eficácia da quimioterapia. Em estudos com camundongos, os efeitos de agentes quimioterápicos à base de platina foram reduzidos após a administração de antibióticos, reduzindo não só a quantidade de citocinas e espécies reativas de oxigênio produzidas mas também a necrose tumoral (KIM & LEE, 2022).

Radioterapia

Esse método pode causar disbiose intestinal e afetar diversas modalidades de tratamento do câncer colorretal. A radioterapia reduz a quantidade de bactérias comensais como *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* e *Clostridium spp.* e tende a aumentar a proporção de espécies de *Fusobacterium*, cuja associação com o câncer colorretal já foi demonstrada. Essas alterações promovem o crescimento tumoral, uma vez que organismos podem atravessar a barreira intestinal danificada pela infecção epitelial causada pela radioterapia, resultando em uma resposta inflamatória (KIM & LEE, 2022).

Imunoterapia

Alguns microrganismos intestinais desempenham um papel fundamental na resposta imunológica contra tumores, aumentando a eficácia, por exemplo, de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), tal como os inibidores da proteína CTLA-4. Espécies de *Bacteroides* têm sido associadas à modulação positiva da resposta imune ao bloqueio de CTLA-4. Outras bactérias, como *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Clostridiales* e *Bifidobacterium spp.*, também podem modular a eficácia do ICIs e contribuir, consequentemente para a potencialização dos efeitos antitumorais (KIM & LEE, 2022).

Modulação do microbioma

Intervenções como o transplante de microbiota fecal (FMT) e terapia com probióticos têm potencial demonstrado cientificamente. Estudos em modelos animais demonstram que *Lactobacilli* e *Bifidobacterium* podem afetar a ocorrência e a progressão do CCR. Alguns probióticos potencializam efeitos dos agentes anticâncer e amenizam efeitos adversos oriundos dos tratamentos convencionais (KIM & LEE, 2022).

Apesar dos atuais esforços na pesquisa e na aplicação clínica dessas abordagens, ainda é necessária uma investigação mais ampla para uma maior compreensão da complexa rede do microbioma intestinal e suas interações com as diversas formas de tratamento do câncer.

A adoção de um estilo de vida saudável é a base para a prevenção do câncer colorretal. Entre tais hábitos, encontram-se a redução do consumo de carnes vermelhas, embutidos, alimentos processados, ultraprocessados e aumento, em contrapartida, do consumo de frutas, verduras, legumes, cereais e água, por exemplo. A realização de atividades físicas por pelo menos 150 minutos semanais, a manutenção de um peso adequado e o abandono de hábitos etilistas e tabágicos também são incentivados.

Quanto aos fatores de risco, os principais são a presença de pólipos intestinais, que, embora benignos, podem originar tumores; histórico familiar da doença, dietas desbalanceadas, obesidade, tabagismo e doenças inflamatórias intestinais.

CONCLUSÃO

O estudo destaca o papel essencial da microbiota intestinal na preservação da saúde, possuindo uma relação com a carcinogênese do câncer colorretal quando se encontra desregulada. Nesse sentido, o capítulo buscou explorar a influência da microbiota nos diversos aspectos relacionados a essa doença, evidenciando sua fisiopatologia, principais bactérias, sua associação à DII, tratamento e formas de prevenção.

Foi observado a associação de diversas bactérias como a *Fusobacterium nucleatum* e a

Bacteroides fragilis na patogênese desse câncer, bem como mecanismos inflamatórios relevantes na progressão da doença.

O tratamento vai desde intervenções cirúrgicas até abordagens menos invasivas, como o transplante microbiano, um recurso terapêutico pouco invasivo e que tem-se demonstrado muito eficaz, merecendo destaque para maiores pesquisas e avanços na área da saúde. Além disso, a adoção de hábitos saudáveis, especialmente uma dieta balanceada, é essencial para a manutenção da microbiota intestinal equilibrada e, consequentemente, evitar o desencadeamento de processos neoplásicos.

Dessa forma, nota-se como a patologia do estudo, de grande prevalência nacional e mundial, merece uma atenção especial, pois sua etiologia multifatorial e agregação de fatores de risco tem aspectos evitáveis e/ou manejáveis, abrindo portas para futuras inovações em intervenções profiláticas e de rastreamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CLAY, S.L., FONSECA-PEREIRA, D., GARRETT, W.S. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota, *The Journal of Clinical Investigation*, v. 132, e. 4, e155101, 2022.

DOS REIS, S.A., DA CONCEIÇÃO, L.L., PELUZIO, M.C.G.. Intestinal microbiota and colorectal cancer: changes in the intestinal microenvironment and their relation to the disease, *Journal of Medical Microbiology*, v. 10, e. 10, p. 1391, 2019.

GRIVENNIKOV S. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia, *Seminars in Immunopathology*, vol. 35, 2013 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.008.

HOFSETH, Lorne J. *et al.* Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 17, e. 6, p. 352–364, 2020 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.009.

KIM, J. & LEE, H.K. Potential Role of the Gut Microbiome In Colorectal Cancer Progression, *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2022 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.008.

QU, R. *et al.* Role of the Gut Microbiota and Its Metabolites in Tumorigenesis or Development of Colorectal Cancer, *Advanced Science*, v. 10, 220556, 2023 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.007.

QUAGLIO, A.E.V. *et al.* Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer, *World Journal of Gastroenterology*, v. 28, p. 4053, 2022 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.708.

REBERSEK, M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer, *BMC Cancer*, v. 21, p. 1325, 2021 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.008.

SHAH, S. C.; ITZKOWITZ, S. H. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*, v. 162, n. 3, p. 715-730, 2022 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.008.

WONG, S.H.. & YU, J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, p. 690, 2019 doi: 10.1016/j.tig.2021.02.00.