

Modulações da microbiota fecal como fator de risco e quantificação prognóstica para câncer colorretal: uma revisão de literatura

Modulations of fecal microbiota as a risk factor and prognostic quantification for colorectal cancer: a literature review

 Bruno Menezes Teixeira Campos¹
 Ana Beatriz de Mello Domingos¹
 Lara Oliveira Holak dos Santos¹
 Bruna Cristina Moreira Santos¹
 Adriana Rodrigues Ferraz¹

¹Universidade de Vassouras – Vassouras/RJ

Autor correspondente:

Bruno Menezes Teixeira Campos
E-mail: bruno.bae98@gmail.com

Como citar este artigo:

CAMPOS, B.M.T.; DOMINGOS, A.B.M.; SANTOS, L.O.H.; SANTOS, B.C.M.; FERRAZ, A.R.; **Modulações da microbiota fecal como fator de risco e quantificação prognóstica para câncer colorretal: uma revisão de literatura**. Revista Saber Digital, v. 18, n.1, e20251804, jan./abril, 2025.

Data de Submissão: 28/11/2024

Data de aprovação: 12/12/2024

Data de publicação: 03/02/2025



Esta obra está licenciada com uma licença
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

RESUMO: Introdução: O câncer colorretal (CCR) é um tumor maligno de alta incidência no Brasil que gera significativa morbimortalidade e altos custos a saúde pública. Os casos vêm aumentando, principalmente entre os jovens, devido a estilos de vida, principalmente hábitos alimentares que alteram a microbiota intestinal do hospedeiro sendo um fator carcinogênico. **Objetivo:** correlacionar a microbiota com a incidência de CCR, na qual a alimentação alterna como fator de risco e protetor, além dessa alteração microbiológica servir como possível biomarcador tumoral para métodos de rastreamento e prognóstico. **Materiais e métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática no *PubMed* e na Biblioteca Virtual em Saúde com os descritores “colorectal cancer” e “fecal microbiome”. Incluiu-se publicações dos último 5 anos, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e textos completos. Excluiu-se artigos de revisão, pagos e fora do tema proposto. Foram analisados 22 artigos. **Resultados e Discussão:** Através dos estudos analisados observou-se que bactérias como a *Fasobacterium nucleatum* condicionam a um ambiente pró-inflamatório e afeta a carcinogênese das células intestinais. Apontou-se a dieta como importante fator de risco (carne vermelha, processados) e protetor (fibras, vegetais), influenciando diretamente no estado inflamatório. As alterações da composição da microbiota possibilitam o uso como biomarcadores de CCR, com possível aplicabilidade diagnóstica, na avaliação do tratamento e na eficácia dele. **Conclusão:** As bactérias favorecem o surgimento do CCR por metaplasias condicionadas pela virulência aumentada pela alimentação, sendo que sua análise pode funcionar como eficiente biomarcador tumoral para diagnóstico, avaliação terapêutica e prognóstico.

Palavras-chave: Neoplasias Colorretais; Microbioma Gastrointestinal; Dieta; Biomarcadores Tumorais.

Abstract: Introduction: Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumor with a high incidence in Brazil, causing significant morbidity, mortality, and public health costs. Cases have been increasing, particularly among young individuals, due to lifestyle factors, especially dietary habits that alter the host's gut microbiota, acting as a carcinogenic factor. **Objective:** To correlate the microbiota with the incidence of CRC, highlighting diet as both a risk and protective factor, and to explore these microbiological changes as potential tumor

biomarkers for screening and prognosis methods. **Materials and Methods:** A systematic review was conducted using PubMed and the Virtual Health Library with the descriptors “colorectal cancer” and “fecal microbiome.” Publications from the last five years, including controlled clinical trials, observational studies, and full-text articles, were included. Review articles, paid publications, and those outside the proposed theme were excluded. A total of 22 articles were analyzed. **Results and Discussion:** Through the analyzed studies, it was observed that bacteria such as *Fusobacterium nucleatum* create a pro-inflammatory environment and affect the carcinogenesis of intestinal cells. Diet was identified as a significant risk factor (e.g., red and processed meats) and a protective factor (e.g., fibers and vegetables), directly affecting inflammatory status. Changes in microbiota composition support its use as CRC biomarkers with potential applicability in diagnostics, treatment evaluation, and effectiveness. **Conclusion:** Bacteria contribute to CRC development through metaplasia driven by increased virulence associated with diet. Analyzing these bacteria can serve as an efficient tumor biomarker for diagnosis, therapeutic evaluation, and prognosis.

Keywords: Colorectal Neoplasms; Gastrointestinal Microbiome; Diet; Biomarkers Tumor.

INTRODUÇÃO

Câncer é o termo que abrange várias doenças malignas que possuem em comum o crescimento rápido e desordenado de células malignas, com alto potencial de agressividade, que podem invadir tecidos adjacentes e órgãos a distância, sendo um grave problema de saúde pública mundial (Weng et al., 2019). Dentre essas várias doenças, encontra-se o câncer colorretal (CCR), um tumor maligno que acomete o intestino grosso, o qual se destaca no cenário mundial pela sua morbimortalidade, que, em sua maioria histopatológica, é caracterizado como adenocarcinoma, ou seja, que se origina no tecido epitelial glandular (Weng et al., 2019).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer, é a terceira localização primária de tumor mais incidente em ambos os sexos no Brasil, sendo 9,2% em homens e 9,7% em mulheres em relação aos novos casos. Além disso, é também a terceira localização primária de tumor em relação a mortalidade em ambos os sexos, sendo 8,8% em homens e 9,6% em mulheres em relação ao total de óbitos, excluindo, em ambos os cenários, o câncer de pele não melanoma (INCA, 2023).

O CCR possui fatores de risco e protetores, os quais tornam a pessoa mais ou menos suscetível a desenvolver o câncer (Weng et al., 2019). Uma alimentação rica em calorias, gorduras de origem animal e/ou carboidratos refinados seriam as mais implicantes com o surgimento da doença, da mesma forma que uma dieta rica em vegetais e fibras podem exercer efeito protetor contra o desenvolvimento do CCR, pois alteram a composição do microbioma intestinal do hospedeiro. Estudos mostram que o consumo de fibras é benéfico a saúde, pois reduz o LDL-colesterol e regulariza o hábito intestinal, assim como o consumo de alimentos ricos em cálcio e ácido fólico, além de alimentos com vitaminas C, D e E e o selênio podem também agir reduzindo o risco de CCR (Jung; Zhang, 2019).

Impulsionado pela composição genética e ingestão alimentar do hospedeiro, o microbioma intestinal e seus metabólitos foram implicados como causas e reguladores da patogênese de CCR (Yang et al., 2019). Tal microbiota tem sido implicada como um fator crítico para a carcinogênese e progressão da doença através da resposta pró-inflamatória, metabólitos microbianos e a interferência energética das células cancerígenas. Dessa forma, a flora intestinal passou a ocupar o primeiro plano como um reflexo do ambiente tumoral, permitindo que o microbioma e o metaboloma sejam alvos não invasivos robustos para a medicina de precisão (Yang et al., 2019).

Embora existam vários estudos que relataram associações microbianas com o CCR, o perfil da comunidade microbiana intestinal e sua contribuição funcional para a doença não foram sistematicamente caracterizados (Jung; Zhang, 2019). A associação com outras condições de risco, tais como inflamação local e colangite esclerosante foram apontadas como predisponentes ao desenvolvimento de CCR, necessitando de estudos para compreensão do mecanismo (Lavelle et al., 2022).

Além disso, alguns estudos mostraram que as bactérias presentes nos CCRs eram diferentes das bactérias comuns da mucosa intestinal saudável, devido ao ambiente tumoral alterado, como diminuição do pH, hipóxia e necrose tecidual (Vaupel; Harrison, 2004). Assim, cepas específicas da microbiota poderiam potencialmente detectar CCR e prever resultados clínicos, e poderiam ser usadas em testes de triagem tais como a detecção de adenomas de alto risco ou CCR em pessoas assintomáticas, como biomarcadores prognósticos e/ou preditivos, ou como fatores modificáveis que influenciam a prevenção do CCR, bem como a eficácia do

tratamento sistêmico do CCR (McQuade et al., 2019). O objetivo deste estudo foi correlacionar as principais características da microbiota com o CCR, analisar a influência direta da alimentação e suplementação ingerida pelo indivíduo tanto como um fator de risco quanto fator protetor, além de verificar a alteração microbiológica como possível marcador tumoral para possíveis métodos de rastreamento e prognóstico da doença.

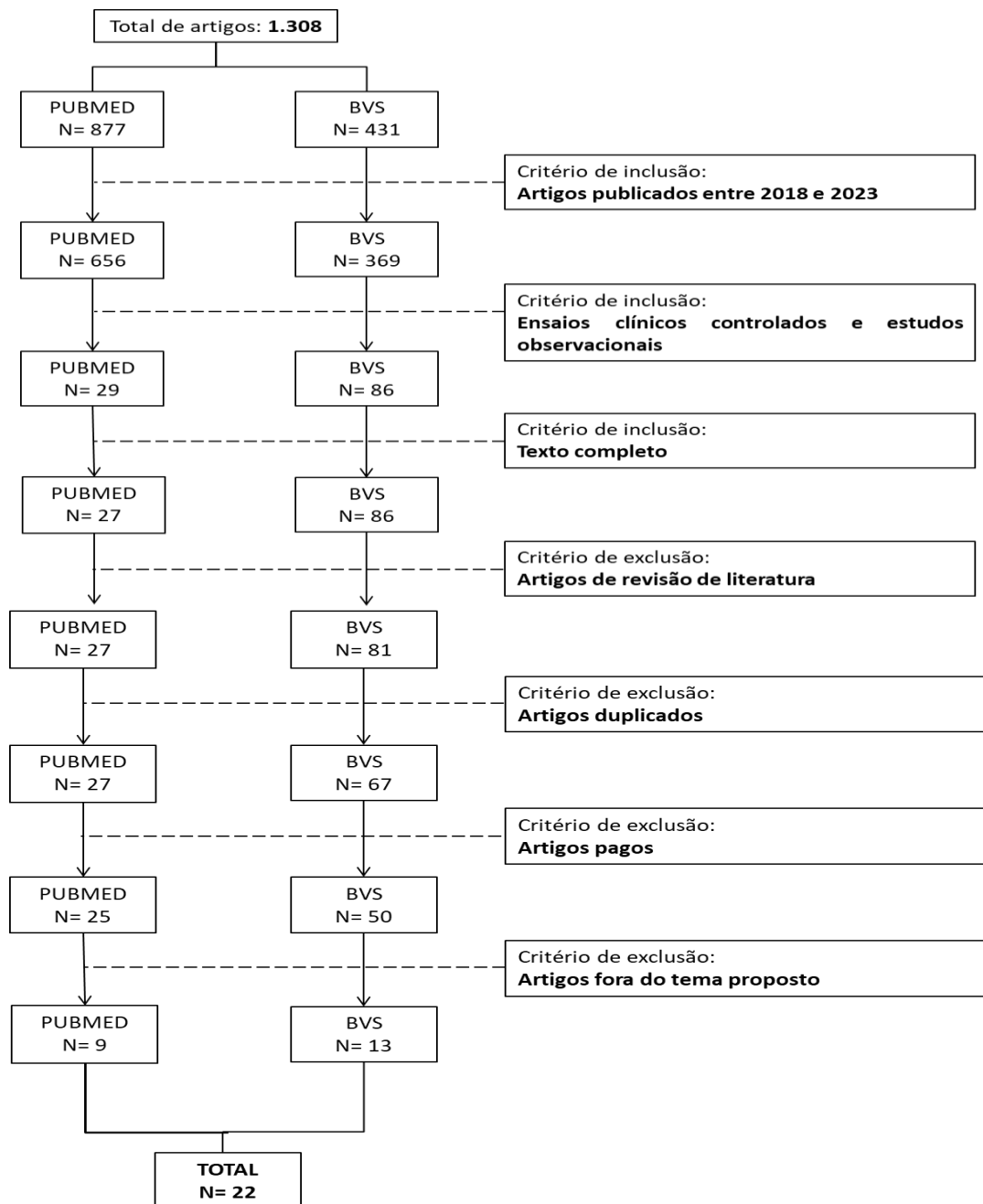
MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a *National Library of Medicine* (PubMed) e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “*Colorectal cancer*” e “*fecal microbiome*”, utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023); texto completo e cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado e estudos observacionais. Foram excluídas revisões de literatura, artigos pagos e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1308 trabalhos. Foram encontrados 877 artigos na base de dados PubMed e 431 artigos na base de dados BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e 14 artigos retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, foram selecionados 9 artigos na base de dados PubMed e 13 artigos da base BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Arquivo Pessoal, 2024.

Dos 22 estudos selecionados, 6 são estudos observacionais e 16 são ensaios clínicos controlados (Tabela 1). Dos artigos em questão, 8 estudos observaram que indivíduos predisponentes a desenvolver CCR apresentam modificações na microbiota anos antes do diagnóstico, sendo apontado o predomínio de bactérias

observadas nesses estudos como *Fasobacterium nucleatum* e *Bacterioides fragilis*. Em outros 8 artigos, apontou-se algum tipo de mudança na dieta como fator importante na modulação do microbioma, sendo a redução do consumo de alimentos de origem bovina e gordurosos uma forma de diminuir a carcinogênese, além do aumento da ingesta vegetais e grãos, sendo apontado em 2 estudos os efeitos benéficos do farelo de arroz como fator protetor a oncogênese. Entre todos os trabalhos, cerca de 27% deles afirmam que o avanço futuro do estudo da microbiota pode se tornar um meio de detecção precoce do risco de desenvolver CCR como também ferramenta para análise da progressão e regressão da doença, sendo usado tais alterações do microbioma como biomarcadores tumorais.

Tabela 1 - Caracterização dos artigos utilizados nos resultados:

Título	Autor e Ano de Publicação	Tipo de estudo	Principais Conclusões
O acompanhamento a longo prazo de participantes de triagem para câncer colorretal identifica diferenças em <i>Phascolarctobacteriu m spp.</i> usando sequenciamento de 16S rRNA e metagenoma.	BUCHER-JOHANNESSEN, C.; BIRKELAND, E. E.; VINBERG, E.; BEMANIAN, V.; HOFF, G.; BERSTAD, P.; ROUNGE, T. B. (2023).	Estudo Observacional (n= 144)	Descobriu-se que o <i>P. succinatutens</i> , metabolizador de succinato, associado à inflamação, foi mais prevalente em indivíduos com diagnóstico de CCR do que em controles saudáveis. Esses táxons são identificáveis anos antes do diagnóstico do CCR, incluindo <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lachnospiraceae</i> , que foram associados ao tempo até ao diagnóstico.
Biomarcadores microbianos fecais combinados com o teste de DNA fecal de múltiplos alvos melhoram a precisão diagnóstica para o câncer colorretal.	FAN, J. Q.; ZHAO, W. F.; LU, Q. W.; ZHA, F. R.; LV, L. B.; YE, G. L.; GAO, H. L. (2023).	Ensaio Clínico Controlado (n= 105)	Existem correlações do CCR com o microbioma intestinal indicando que marcadores microbiológicos fecais combinados a outros marcadores já utilizados como o CEA, podem aumentar a sensibilidade e

**Modulações da microbiota fecal como fator de risco e quantificação prognóstica para câncer colorretal:
uma revisão de literatura**

Campos BMT, Domingos ABM, Santos LOH, Santos BCM, Ferraz AR

			especificidade para o diagnóstico,
Substituir carne por micoproteína reduz a genotoxicidade e aumenta a abundância de microrganismos benéficos no intestino: Mycomeat, um ensaio clínico randomizado de crossover controlado.	FARSI, D. N.; GALLEGOS, J. L.; KOUTSIDIS, G.; NELSON, A.; FINNIGAN, T. J. A.; CHEUNG, W.; MUÑOZ-MUÑOZ, J. L.; COMMANE, D.M. (2023).	Ensaio Clínico Controlado (n= 20)	Demonstra-se que a substituição da carne vermelha e processada pela micoproteína como parte de uma dieta equilibrada reduz as genotoxinas fecais e a carga genotóxica contexto da saúde intestinal e do risco de CCR a longo prazo.
Dos estágios de adenoma ao câncer colorretal (CRC): o eixo microbioma oral-intestinal como uma fonte potencial de biomarcadores microbianos e metabólicos de malignidade.	RUSSO, E.; GLORIA, L. D.; NANNINI, G.; MEONI, G.; NICCOLAI, E.; RINGRESSI, M. N.; BALDI, S.; FANI, R.; TENORI, L.; TADDEI, A.; RAMAZZOTTI, M.; AMEDEI, A. (2023).	Estudo Observacional (n= 61)	Indica que amostras fecais baseadas no microbioma fecal podem ser úteis para o diagnóstico precoce, estadiamento e tratamento do CCR. Os metabólicos fecais podem ser utilizados como potenciais biomarcadores para o aumento do risco de desenvolvimento de CCR e progressão de pólipos adenomatosos para CCR
Associações entre a adesão às recomendações dietéticas de 2018 do World Cancer Research Fund e do American Institute for Cancer Research com o microbioma intestinal e os níveis de inflamação.	WANG, D.; MENG, S.; LI, J.; ZHAO, J.; WANG, Y.; DU, M.; WANG, Y.; LU, W.; ZHU, Y. (2023).	Estudo Observacional (n= 151)	Concluiu-se que a adesão às recomendações dietéticas como reduzir gorduras, carne vermelha e açúcar e aumentar a ingesta de vegetais, frutas e grãos (recomendação dos centros especializados de câncer dos EUA) pode contribuir para um ambiente microbiano intestinal favorável e melhorar o estado

			inflamatório de pacientes com adenoma.
Alterações integradas no microbioma e nos metabolitos após o consumo de farelo de arroz durante o câncer de cólon associado à colite inflamatória em camundongos e em sobreviventes de câncer colorretal.	WEBER, A. M.; IBRAHIM, H.; BAXTER, B. A.; KUMAR, R.; MAURYA, A. K.; KUMAR, D.; AGARWAL, R.; RAINA, K.; RYAN, E. P. (2023).	Ensaio Clínico Controlado (n= 40)	Relata um conjunto de alterações no microbioma fecal e no metabolismo em resposta à ingestão dietética de farelo de arroz durante a carcinogênese do cólon, que apoiam a redução do CCR.
Integração do microbioma fecal, proteoma e perfis de aminoácidos para discriminar pacientes com adenomas e câncer colorretal.	BOSCH, S.; ACHARJEE, A.; QURAIISHI, M. N.; BIJNSDORP, I. V.; ROJAS, P.; BAKKALI, A.; JANSEN, E. E.; STOKKERS, P.; KUIJVENHOVEN, J.; PHAM, T. V.; BEGGS, A. D.; JIMENEZ, C. R.; STRUYS, E. A.; GKOUTOS, G. V.; DE MEIJ, T. G.; DE BOER, N. K. (2022).	Ensaio Clínico Controlado (n= 53)	Demonstra que a integração de plataformas de microbiota fecal, proteoma e aminoácidos proporciona novos painéis de biomarcadores que podem melhorar o rastreamento não invasivo de adenomas e CCR, e podem subsequentemente levar a uma menor incidência e mortalidade do cancro do cólon.
O potencial do microbioma fecal e dos aminoácidos para detectar e monitorar pacientes com adenoma.	BOSCH, S.; ACHARJEE, A.; QURAIISHI, M. N.; ROJAS, P.; BAKKALI, A.; JANSEN, E. E.; BRIZZIO; BRENTAR, M.; KUIJVENHOVEN, J.; STOKKERS, P.; STRUYS, E.; BEGGS, A.	Ensaio Clínico Controlado (n= 64)	Indica um painel de aminoácidos aumentado na presença de adenomas e retornando ao normal após a remoção, indicando possível utilização como biomarcador tumoral para rastreamento e prognóstico.

	D.; GKOUTOS, G. V.; DE MEIJ, T. G.; DE BOER, N. K. (2022).		
<i>Fusobacterium nucleatum</i> e características clinicopatológicas do câncer colorretal: resultados do estudo ColoCare.	EISELE, Y.; MALLEA, P. M.; GIGIC, B.; STEPHENS, W. Z.; WARBY, C. A.; BUHRKE, K.; LIN, T.; BOEHM, J.; SCHROTZKING, P.; HARDIKAR, S.; HUANG, L. C.; PICKRON, T. B.; SCAIFE, C. L.; VSKOCHIL, R.; KOELSCH, T.; PEOPLES, A. R.; PLETNEVA, M. A.; BRONNER, M.; SCHNEIDER, M.; ULRICH, A. B.; SWANSON, E. A.; TORIOLA, A. T.; SHIBATA, D.; LI, C. I.; SIEGEL, E. M.; FIGUEIREDO, J.; JANSSEN, K. P.; HAUNER, H.; ROUND, J.; ULRICH, C. M.; HOLOWATYJ, A. N.; OSE, J. (2021).	Ensaio Clínico Controlado (n= 105)	Revelou-se que a abundância fecal de <i>Fusobacterium nucleatum</i> está associada ao local do tumor em amostras fecais coletadas de pacientes virgens de tratamento, sem histórico prévio de uso de antibióticos no mês anterior à cirurgia, foi significativamente associada ao aumento da probabilidade de diagnóstico de câncer retal em comparação com tumores de cólon (lado direito).
Uma intervenção dietética rica em vegetais verdes folhosos reduz o dano oxidativo ao DNA em adultos com	FRUGÉ, A. D.; SMITH, K. S.; RIVIERE, A. J.; TENPENNY-CHIGAS, R.; DEMARK-WAHNEFRIED, W.; ARTHUR, A. E.;	Ensaio Clínico Controlado (n= 50)	Relata benefícios potenciais do aumento do consumo de vegetais de folhas verdes em adultos com risco aumentado de CCR pela diminuição de 8OHdG plasmático e fecal,

risco aumentado de câncer colorretal: resultados biológicos do ensaio clínico randomizado de viabilidade Meat and Three Greens (M3G).	MURRAH, W. M.; VAN DER POL, W. J.; JASPER, S. L.; MORROW, C. D.; ARNOLD, R. D.; BRAXTON-LLOYD, K. (2021).		um biomarcador de danos no DNA, e o TNF α sérico, fator de necrose tumoral que favorece a apoptose de células tumorais ao inibir a proliferação das mesmas.
<i>Parvimonas micra</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> como um painel de biomarcadores com quatro bactérias para o câncer colorretal.	OSMAN, M. A.; NEOH, H. M.; AB MUTALIB, N. S.; CHIN, S. F.; MAZLAN, L.; RAJA ALI, R. A.; ZAKARIA, A. D.; NGIU, C. S.; ANG, M. Y.; JAMAL, R. (2021).	Estudo Observacional (n= 36)	Identificou-se as <i>Parvimonas micra</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> como bactérias significativamente abundantes em nossa coorte de pacientes com CCR da Malásia. Bactérias que causam ligeira elevação no metabolismo de degradação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), algo comum no consumo de carne vermelha e na carcinogênese.
Microbioma como mediador da dieta no risco de câncer colorretal: o papel da vitamina D, marcadores de inflamação e adipocinas.	SERRANO, D.; POZZI, C.; GUGLIETTA, S.; FOSSO, B.; SUPPA, M.; GNAGNARELLA, P.; CORSO, F.; BELLERBA, F.; MACIS, D.; ARISTARCO, V.; MANGHI, P.; SEGATA, N.; TROVATO, C.; ZAMPINO, M. G.; MARZANO, M.; BONANNI, B.; RESCIGNO, M.; GANDINI, S.	Ensaio Clínico Controlado (n= 84)	Sugere-se que dieta, microbioma, vitamina D, marcadores de inflamação e adipocinas estão fortemente conectados em uma rede complexa, e o desequilíbrio de um ou mais fatores pode contribuir para a incidência e o prognóstico do câncer. Uma dieta pobre em peixes gordurosos e rica em hidratos de carbono pode estar associada ao risco de

	(2021).		CCR pela alteração da microbiota fecal.
Efeitos de uma intervenção dietética com farelo de arroz na composição do microbioma intestinal de adultos com alto risco de câncer colorretal: um ensaio clínico piloto randomizado e controlado.	SO, W. K. W.; CHAN, J. Y. W.; LAW, B. M. H.; CHOI, K. C.; CHING, J. Y. L.; CHAN, K. L.; TANG, R. S. Y.; CHAN, C. W. H.; WU, J. C. Y.; TSUI, S. K. W. (2021).	Ensaio Clínico Controlado (n= 40)	Mostra que uma intervenção dietética de farelo de arroz de longo prazo (24 semanas) em indivíduos chineses com alto risco de CCR é viável, sem nenhum efeito adverso grave e pode promover a saúde intestinal nesses indivíduos, aumentando a abundância intestinal de gêneros bacterianos promotores da saúde, como <i>Lactobacillus</i>
Disbiose do microbioma intestinal humano no câncer colorretal de início precoce.	YANG, Y.; DU, L.; SHI, D.; KONG, C.; LIU, J.; LIU, G.; LI, X.; MA, Y. (2021).	Ensaio Clínico Controlado (n= 1038)	Revela que a incidência de CCR em jovens pode estar mais intimamente relacionada com a dieta e o estilo de vida pela presença de <i>flavonóides</i> na microbiota fecal. Essa microbiota específica do CCR de início jovem manifestou-se como um estado metabólico mais propenso à progressão maligna, apoiando o pior prognóstico dos pacientes de início jovem.
Uma intervenção multimineral rica em cálcio para modular as comunidades microbianas do cólon e os perfis metabólicos em humanos: resultados	ASLAM, M. N.; BASSIS, C. M.; BERGIN, I. L.; KNUVER, K.; ZICK, S. M.; SEN, A.; TURGEON, D. K.; VARANI, J. (2020).	Ensaio Clínico Controlado (n= 36)	Demonstrou-se que a intervenção dietética de 90 dias com um suplemento multimineral rico em cálcio e magnésio diminuiu globalmente o número microbiano intestinal e os ácidos biliares, incluindo ácidos biliares secundários

de um ensaio de 90 dias.			potencialmente cancerígenos ou seus precursores sugerindo que o que o cálcio em combinação com minerais adicionais pode estar associado a um menor risco de cancro colorretal.
Microbiota fecal e ácidos biliares em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) submetidos a triagem para câncer colorretal.	LAVELLE, A.; NANCEY, S.; REIMUND, J. M.; LAHARIE, D.; MARTEAU, P.; TRETON, X.; ALLEZ, M.; ROBLIN, X.; MALAMUT, G.; OEUVRAY, C.; ROLHION, N.; DRAY, X.; RAINTEAU, D.; LAMAZIERE, A.; GAULIARD, E.; KIRCHGESNER, J.; BEAUGERIE, L.; SEKSIK, P.; PEYRIN-BIROULET, L.; SOKOL, H. (2020).	Estudo Observacional (n= 270)	Mostrou que um pequeno número de táxons e agrupamentos comunitários de alto e baixo risco associados à neoplasia na colite ulcerativa. Estas alterações da microbiota foram intimamente associadas a outras características de alto risco, tais como inflamação e colangite esclerosante primária.
A metaproteômica caracteriza a função do microbioma intestinal humano no câncer colorretal.	LONG, S.; YANG, Y.; SHEN, C.; WANG Y.; DENG, A.; QUIN, Q.; QIAO, L. (2020).	Ensaio Clínico Controlado (n= 28)	Evidencia-se que as proteínas microbianas intestinais relacionadas à replicação, recombinação e reparo do DNA foram mais abundantes em pacientes com CCR em comparação com multidões saudáveis, o que pode estar associado ao alto estresse oxidativo local no intestino grosso de pacientes com CCR e mostra que o microbioma intestinal

			pode variar em abundância taxonômica e função durante a patogênese do CCR.
Uma análise prospectiva de co-metabolismo microbiano intestinal em nativos do Alasca e em populações rurais africanas com alto e baixo risco de câncer colorretal.	OCVIRK, S.; WILSON, A. S.; POSMA, J. M.; LI, J. V.; KOLLER, K. R.; DAY, G. M.; FLANAGAN, C. A.; OTTO, J. E.; SACCO, P. E.; SACCO, F. D.; SAPP, F. R.; WILSON, A. S.; NEWTON, K.; BROUARD, F.; DELANY, J. P.; BEHNNING, M.; APPOLONIA, C. N.; SONI, D.; BHATTI, F.; METHÉ, B.; FITCH, A.; MORRIS, A.; GASKINS, H. R.; KINROSS, J.; NICHOLSON, J. K.; THOMAS, T. K.; O'KEEFE, S. J. D. (2020).	Estudo Observacional (n= 53)	Indica que uma dieta pobre em fibras e rica em gordura promove um ambiente colônico que contribui para a alta taxa de CCR nos povos do Alasca. Os povos da África do Sul fornecem um modelo para a redução eficiente do risco de CCR com uma dieta pobre em gordura e carne para limitar as concentrações colônicas e rica em fibras aumentando as concentrações luminais de butirato.
A associação entre <i>B. fragilis</i> enterotoxigênica fecal e câncer colorretal.	HAGHI, F.; GOLI, E.; MIRZAEI, B.; ZEIGHAMI, H. (2019).	Ensaio Clínico Controlado (n= 120)	Relata a associação entre <i>bacteroides fragilis enterotoxigênico</i> fecal e CCR, e sugerimos que a detecção de <i>bacteroides fragilis enterotoxigênico</i> pode ser um marcador potencial para o diagnóstico de CCR.
A microbiota associada ao câncer colorretal contribui para assinaturas	SOBHANI, I.; BERGSTEN, E.; COUFFIN, S.; AMIOT, A.; NEBBAD, B.; BARAU, C.;	Ensaio Clínico Controlado (n= 18)	Demonstra que a disbiose relacionada ao CCR induz a metilação dos genes do hospedeiro, e os índices acumulativos de metilação

Modulações da microbiota fecal como fator de risco e quantificação prognóstica para câncer colorretal: uma revisão de literatura

Campos BMT, Domingos ABM, Santos LOH, Santos BCM, Ferraz AR

epigenéticas oncogênicas.	DE'ANGELIS, N.; RABOT, S.; CANOUI-POITRINE, F.; MESTIVIER, D.; PÉDRON, T.; KHAZAIE, K.; SANSONETTI, P. J. (2019).		correspondentes, juntamente com as bactérias associadas, são potenciais biomarcadores para o CCR.
Perfis alterados de RNA pequeno fecal no câncer colorretal refletem a composição do microbioma intestinal em amostras de fezes.	TARALLO, S.; FERRERO, G.; GALLO, G.; FRANCAVILLA, A.; CLERICO, G.; REALIS LUC, A.; MANGHI, P.; THOMAS, A. M.; VINEIS, P.; SEGATA, N.; PARDINI, B.; NACCARATI, A.; CORDERO, F. (2019).	Ensaio Clínico controlado (n= 80)	Mostra evidências de que a disbiose do microbioma hospedeiro no CCR também pode ser observada pelo exame de perfis alterados de pequenas fezes de RNA.
Alterações no microbioma intestinal e nos fatores inflamatórios plasmáticos ao longo dos estágios da oncogênese colorretal: um estudo de caso-controle.	ZHANG, Y.; YU, X.; YU, E.; WANG, N.; CAI, Q.; SHUAI, Q.; YAN, F.; JIANG, L.; WANG, H.; LIU, J.; CHEN, Y.; LI, Z.; JIANG, Q.; (2018).	Ensaio Clínico Controlado (n= 410)	Conclui-se que as espécies associadas ao CCR e os fatores inflamatórios plasmáticos tenderam a mudar ao longo da sequência adenoma-carcinoma. Várias bactérias associadas ao CCR foram correlacionadas com PCR e sTNFR-II. É provável que o microbioma intestinal e a inflamação formem gradualmente um microambiente que está associado ao desenvolvimento do CCR.

*CCR: Câncer Colorretal. **Fonte:** Arquivo Pessoal, 2024.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que dos vinte e dois artigos selecionados, oito deles observaram a alteração da microbiota fecal como um fator carcinogênico, sendo a presença de *Fasobacterium nucleatum* apontada como a principal bactéria envolvida para o desenvolvimento de CCR. Um estudo observou que pacientes com CCR com maior abundância fecal de *Fasobacterium nucleatum* têm um risco aumentado de 3 a 5 vezes de serem diagnosticados com câncer retal em comparação com câncer de cólon e, mais especificamente, de cólon direito (Eisele et al., 2021). A *Fasobacterium nucleatum* pode ser fundamental na criação de um ambiente pró-inflamatório e na oncogênese das células do cólon (Osman et al., 2021), sendo demonstrado que a bactéria induz por meio da sinalização do receptor Toll-like 4 para MYD88, causando o início da via de sinalização do fator nuclear inflamatório kappa B (NF- κ B) (Kostic et al., 2013) aderindo e invadindo células epiteliais, estimulando a via da β -catenina e causando ativação de eventos pró-inflamatórios e oncogênicos (Rubinstein et al., 2013).

Por outro lado, um estudo de coorte não observou uma associação entre a abundância de *Fasobacterium nucleatum* e a sobrevida global de pacientes (Mima et al., 2016), da mesma forma que Buncher-Johanessen et al. (2023) não observou quaisquer associações da *Fasobacterium nucleatum* com status de CCR ao avaliar principalmente casos pré-diagnósticos indicando que mudanças na abundância destas bactérias podem ser eventos tardios na carcinogênese colorretal. Nesse mesmo estudo as bactérias *Phascolarctobacterium* e *P. succinatutens* foram identificadas como sendo significativamente maiores no CCR em comparação com controles saudáveis. Da mesma forma que Yachida S et al. (2019) encontraram uma elevação em *P. succinatutens* nos estágios iniciais do CCR, desde adenomas polipóides até o estágio 1 do CCR. Contudo, nenhum outro estudo analisado nessa revisão sistemática identificou tais bactérias citadas ao desenvolvimento de CCR.

Embora haja controvérsias, a importância crescente do microbioma intestinal na carcinogênese foi significativa, sendo que estas descobertas apoiam ainda mais o papel da *Fasobacterium nucleatum* no CCR e o potencial para intervenções

preventivas e terapêuticas personalizadas que visam este micróbio, a fim de reduzir a carga do CCR (Eisele et al., 2021).

Outros oito estudos analisados revelaram a interferência de hábitos alimentares como fator ora de risco ora protetor para o desenvolvimento de CCR. Farsi *et al.* (2023) demonstrou que a substituição da carne vermelha e processada pela micoproteína alternativa à carne reduz as genotoxinas fecais e a carga genotóxica bem como a abundância de gêneros benéficos no intestino humano, sugerindo os possíveis malefícios oriundos da dieta. Sugeriu ainda que o consumo de micoproteínas pode proteger contra danos no DNA, quer através de um efeito de deslocamento de constituintes nocivos da dieta, quer independentemente, através da introdução de fatores antigenotóxicos no intestino.

Um estudo mostrou como resultados que uma maior ingestão de grãos integrais, fibras, vegetais e frutas estava associada a níveis mais baixos de IgG (Wang et al., 2023). O aumento de IgG no soro é geralmente acompanhado por várias inflamações no corpo, o que pode ocasionar em inflamação tecidual intestinal, levando a uma metaplasia celular e conseqüentemente, podendo desenvolver CCR (Tan et al., 2021). Já outros dois estudos complementam relatando que a associação protetora entre fibra alimentar e CCR é influenciada pela fermentação da fibra por bactérias no cólon com capacidade de alterar a composição da microbiota intestinal e fecal e promover o metabolismo bacteriano para a produção ácidos graxos de cadeia curta, substância com potencial protetor a carcinogênese, demonstrando o papel do farelo de arroz no controle e prevenção de CCR (Weber et al., 2023; So et al., 2021).

Os últimos seis estudos analisados indicaram a alteração da microbiota fecal como possíveis marcadores tumorais para diagnóstico e prognóstico da doença. Um estudo relatou que os biomarcadores atuais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) têm sua eficácia limitada e por isso, existe a necessidade da busca de novos métodos (Fan et al., 2023). Para isso, a alteração da microbiota fecal e a predominância de determinados gêneros de bactérias, como a *Fasobacterium nucleatum* já relatada anteriormente, poderiam ser usadas como biomarcadores para o diagnóstico de CCR (Agarwal et al., 2021). Semelhante a outros estudos, confirmou-se que a sensibilidade da genética tumoral e das bactérias fecais em termos de diagnóstico de CCR foi relativamente alta indicando que a genética tumoral e a

microbiota intestinal são adequadas para o diagnóstico de CCR (Agarwal et al., 2021; Eckmann, Ebner, Kisiel, 2020).

Além do diagnóstico da doença, a bacteremia dos microrganismos que promovem a carcinogênese do CCR serve como indicativo de prognóstico, sendo indicado a redução colônica como resultado de um tratamento eficaz ou o aumento como falha de terapêutica. Além disso, acredita-se que a sobrevida livre de doença possa ser investigada com exames parasitológicos de fezes anualmente para verificar o desenvolvimento de colônia de bactérias pró-cancerígenas e consequentemente a regressão tumoral (Sobhani et al., 2019).

CONCLUSÃO

O CCR é uma patologia com alta morbidade e mortalidade que possui alta incidência, principalmente devido aos hábitos de vida da população contemporânea, sobretudo a população jovem, por conta dos fatores de risco citados anteriormente. O estudo em questão evidencia que bactérias pró-cancerígenas, principalmente a *Fasobacterium nucleatum*, favorecem o surgimento do CCR por alterações celulares intestinais. Tais bactérias tem sua virulência aumentada devido aos hábitos alimentares, sendo a ingesta de produtos processados e carne vermelha como principais promotores do aumento da bacteremia e, ao contrário disso, a ingesta de grãos, fibras e frutas como protetores para o desenvolvimento desses microrganismos. Por fim, fica claro que o número de bactérias analisados em exames laboratoriais de fezes pode servir como um eficiente biomarcador tumoral para diagnóstico da doença, assim como também para avaliar a eficácia do tratamento e prognóstico.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

SUPORTE FINANCEIRO

O financiamento da pesquisa foi realizado pelos próprios pesquisadores envolvidos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Bruno Menezes Teixeira Campos: Conceitualização, Revisão de literatura, Metodologia da Pesquisa, Levantamento dos dados da pesquisa, Análise estatística dos dados, Redação inicial, Formatação nas normas da Revista, Submissão no site e autor para correspondência; **Ana Beatriz de Mello Domingos:** Revisão de literatura, Metodologia da Pesquisa, Levantamento dos dados da pesquisa, Redação inicial; **Lara Oliveira Holak dos Santos:** Redação inicial, Redação final do artigo e correção; **Bruna Cristina Moreira Santo:** Análise estatística dos dados, Redação inicial; **Adriana Rodrigues Ferraz:** Conceitualização, Redação final do artigo e correção.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A.; ZHANG, T.; RAVINDRAN, N.; et al. Off-Label Use of Multitarget Stool DNA Testing in Primary Care. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 116, n. 4, p. 829–832, 1 abr. 2021.

ASLAM, M. N.; BASSIS, C. M.; BERGIN, I. L.; et al. A Calcium-Rich Multimineral Intervention to Modulate Colonic Microbial Communities and Metabolomic Profiles in Humans: Results from a 90-Day Trial. **Cancer Prevention Research**, v. 13, n. 1, p. 101–116, jan. 2020.

BOSCH, S.; ACHARJEE, A.; QURAIISHI, M. N.; et al. Integration of stool microbiota, proteome and amino acid profiles to discriminate patients with adenomas and colorectal cancer. **Gut microbes**, v. 14, n. 1, p. e2139979, nov. 2022.

BOSCH, S.; ACHARJEE, A.; QURAIISHI, M. N.; et al. The potential of fecal microbiota and amino acids to detect and monitor patients with adenoma. **Gut microbes**, v. 14, n. 1, p. e2038863, fev. 2022.

BUCHER-JOHANNESSEN, C.; BIRKELAND, E.; VINBERG, E.; et al. Long-term follow-up of colorectal cancer screening attendees identifies differences in *Phascolarctobacterium* spp. using 16S rRNA and metagenome sequencing. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. e1183039, abr. 2023.

ECKMANN, J. D.; EBNER, D. W.; KISIEL, J. B. Multi-Target Stool DNA Testing for Colorectal Cancer Screening: Emerging Learning on Real-world Performance. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 18, n. 1, p. 109–119, jan. 2020.

EISELE, Y.; MALLEA, P. M.; GIGIC, B.; et al. Fusobacterium nucleatum and Clinicopathologic Features of Colorectal Cancer: Results From the ColoCare Study. **Clinical Colorectal Cancer**, , v. 20, n. 3, p. e165–e172, set. 2021.

FAN, J.Q.; ZHAO, W. F.; LU, Q. W.; et al. Fecal microbial biomarkers combined with multi-target stool DNA test improve diagnostic accuracy for colorectal cancer. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 15, n. 8, p. 1424–1435, ago. 2023.

FARSI, D. N.; GALLEGOS, J. L.; KOUTSIDIS, G.; et al. Substituting meat for mycoprotein reduces genotoxicity and increases the abundance of beneficial microbes in the gut: Mycomeat, a randomised crossover control trial. **European Journal of Nutrition**, v. 62, n. 3, p. 1479-1492, jan. 2023.

FRUGÉ, A. D.; SMITH, K. S.; RIVIERE, A. J.; et al. A Dietary Intervention High in Green Leafy Vegetables Reduces Oxidative DNA Damage in Adults at Increased Risk of Colorectal Cancer: Biological Outcomes of the Randomized Controlled Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1220, abr. 2021.

HAGHI, F.; GOLI, E.; MIRZAEI, B.; et. al. The association between fecal enterotoxigenic B. fragilis with colorectal cancer. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 879, set. 2019.

INCA - Estatísticas de câncer. Instituto Nacional de Câncer. **Ministério da Saúde [Internet]**. Distrito Federal. 2022 jun. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: ago 2023.

JUNG, S. Y.; ZHANG, Z.-F. The effects of genetic variants related to insulin metabolism pathways and the interactions with lifestyles on colorectal cancer risk. **Menopause**, v. 26, n. 7, p. 771–780, jul. 2019.

KOSTIC, A. D.; CHUN, E.; ROBERTSON, L.; et al. Fusobacterium nucleatum Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. **Cell Host & Microbe**, v. 14, n. 2, p. 207–215, ago. 2013.

LAVELLE, A.; NANCEY, S.; REIMUND, J. M.; et al. Fecal microbiota and bile acids in IBD patients undergoing screening for colorectal cancer. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. e2078620, mai. 2022.

LONG, S.; YANG, Y.; SHEN, C.; et al. Metaproteomics characterizes human gut microbiome function in colorectal cancer. **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 6, n. 14, p. 1-10, mar. 2020.

MCQUADE, J. L.; DANIEL, C. R.; HELMINK, B. A.; et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 2, p. e77–e91, fev. 2019.

MIMA, K.; NISHIHARA, R.; QIAN, Z. R.; et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. **Gut**, v. 65, n. 12, p. 1973–1980, dez. 2016.

OCVIRK, S.; WILSON, A. S.; POSMA, J. M.; et al. A prospective cohort analysis of gut microbial co-metabolism in Alaska Native and rural African people at high and low risk of colorectal cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 111, n. 2, p. 406-419, fev. 2020.

OSMAN, M. A.; NEOH, H.; AB MUTALIB, N. S.; et al. Parvimonas micra, Peptostreptococcus stomatis, Fusobacterium nucleatum and Akkermansia muciniphila as a four-bacteria biomarker panel of colorectal cancer. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 2925, fev. 2021.

RUBINSTEIN, M.; WANG, X.; LIU, W.; et al. Fusobacterium nucleatum Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ β -Catenin Signaling via its FadA Adhesin. **Cell Host & Microbe**, v. 14, n. 2, p. 195–206, ago. 2013.

RUSSO, E.; GLORIA, L. D.; NANNINI, G.; et al. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. **Neoplasia (New York, NY)**, v. 40, p. 100901, 1 jun. 2023.

SERRANO, D.; POZZI, C.; GUGLIETTA, S.; et al. Microbiome as Mediator of Diet on Colorectal Cancer Risk: The Role of Vitamin D, Markers of Inflammation and Adipokines. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 363, jan. 2021.

SO, W. K. W.; CHAN, J. Y. W.; LAW, B. M. H.; et al. Effects of a Rice Bran Dietary Intervention on the Composition of the Intestinal Microbiota of Adults with a High Risk of Colorectal Cancer: A Pilot Randomised-Controlled Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 526, fev. 2021.

SOBHANI, I.; BERGSTEN, E.; COUFFIN, S.; et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 48, p. 24285–24295, nov. 2019.

TAN, R.; DONG, H.; CHEN, Z.; et al. Intestinal Microbiota Mediates High-Fructose and High-Fat Diets to Induce Chronic Intestinal Inflammation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 654074, jun. 2021.

TARALLO, S.; FERRERO, G.; GALLO, G.; et al. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. **mSystems**, v. 4, n. 4, p. e00289-19, out. 2019.

VAUPEL, P.; HARRISON, L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. **The Oncologist**, v. 9 Suppl 5, p. 4–9, nov. 2004.

WANG, D.; MENG, S.; LI, J.; et al. Associations of Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research Dietary Recommendations with Gut Microbiota and Inflammation Levels. **Nutrients**, v. 15, n. 17, p. 3705–3705, ago. 2023.

WEBER, A.; IBRAHIM, H.; BAXTER, B. A.; et al. Integrated Microbiota and Metabolite Changes following Rice Bran Intake during Murine Inflammatory Colitis-Associated Colon Cancer and in Colorectal Cancer Survivors. **Cancers**, v. 15, n. 8, p. 2231–2231, abr. 2023.

WENG, M.T.; CHIU, Y.T.; WEI, P. Y.; et al. Microbiota and gastrointestinal cancer. **Journal of the Formosan Medical Association**, Taiwan, v. 118 Suppl 1, p. S32–S41, mar. 2019.

YACHIDA, S.; MIZUTANI, S.; SHIROMA, H.; et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. **Nature Medicine**, v. 25, n. 6, p. 968–976, jun. 2019.

YANG, Y.; DU, L.; SHI, D.; et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 6757, nov. 2021.

YANG, Y.; MISRA, B. B.; LIANG, L.; et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between commensal bacteria and metabolites in colorectal cancer. **Theranostics**, v. 9, n. 14, p. 4101–4114, mai. 2019.

ZHANG, Y.; YU, X.; YU, E.; et al. Changes in gut microbiota and plasma inflammatory factors across the stages of colorectal tumorigenesis: a case-control study. **BMC Microbiology**, v. 18, n. 1, p. 92, ago. 2018.