

U. PORTO



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Obesidade e cancro colorretal: O contributo da dieta

Obesity and colorectal cancer: Contribution of diet

Telma Marisa de Andrade de Castro Teixeira Bastos

Orientado por: Dra. Marília Ferreira

Monografia

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

A obesidade é uma doença crônica, consequência de uma alimentação desequilibrada associada ao sedentarismo, cuja prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Encontra-se associada ao desenvolvimento de outras patologias como é o caso do cancro colorretal.

À semelhança da obesidade, a prevalência de cancro colorretal também segue a mesma tendência, e apresentam fatores de risco comuns como é o caso da dieta.

São vários os mecanismos fisiológicos que ligam a obesidade ao desenvolvimento de cancro colorretal. Encontram-se relacionados através da sua origem comum: o tecido adiposo. Estes mecanismos envolvem a produção de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, a insulinoresistência e a ação de hormonas sexuais.

No que diz respeito à dieta já existe alguma evidência científica que suporte o encorajamento da ingestão de alguns alimentos e da limitação do consumo de outros para a redução do risco de desenvolvimento cancro colorretal.

Assim sendo, a prevenção do cancro colorretal passa pela adoção de um estilo de vida saudável que inclua uma dieta rica em hortofrutícolas, cereais integrais, carnes magras ou peixe, laticínios magros, com consumo moderado de álcool e pobre em carnes vermelhas e processadas, gordura saturada e açúcar, que acaba também por ser benéfica na prevenção da obesidade.

Apesar de toda a investigação já feita é ainda necessário clarificar alguns mecanismos de associação da obesidade ao cancro colorretal, e também esclarecer alguns aspetos relacionados com a influência da dieta.

Palavras-Chave: Cancro colorretal, obesidade, tecido adiposo, dieta.

Abstract

Obesity is a chronic disease which is a consequence of an unhealthy diet associated with sedentary lifestyle, whose prevalence has been increasing over the years. It is associated with the development of other diseases, such as colorectal cancer.

As well as obesity, the prevalence of colorectal cancer also follows the same trends and have common risk factors, such as diet.

There are several physiological mechanisms which relate obesity to the development of colorectal cancer. They are linked due to their common origin: the adipose tissue. These mechanisms involve the production of adipokines and proinflammatory cytokines, insulin resistance and the action of sex steroid hormones.

Regarding diet, there are already some scientific evidence that encourages the ingestion of some specific foods and the limitation of others to reduce the risk of colorectal cancer development.

Therefore, the prevention of colorectal cancer involves the adoption of a healthy lifestyle which includes a diet rich in fruit and vegetables, whole grains, lean meats or fish, as well as lean dairy products, with moderate consumption of alcohol and poor in red and processed meats, saturated fat and sugar, which also turns out to be beneficial in preventing obesity.

Despite all the research already done, it is still necessary to clarify some mechanisms of association between obesity and colorectal cancer, and also to explain some aspects related to the influence of diet.

Key words: Colorectal cancer, obesity, adipose tissue, diet.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AG – Ácidos gordos

AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta

CCR – Cancro Colorretal

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

IGF-1 - Fator de crescimento dependente da insulina 1

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

NF- κ B - Fator nuclear κ B

OMS – Organização Mundial de Saúde

PC – Perímetro da cintura

PCR- Proteína C reativa

RCA – Razão cintura-anca

TAd – Tecido Adiposo

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

WCRF – *World Cancer Research Fund*

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Metodologia	1
Introdução	1
Obesidade e Cancro Colorretal	3
1. Tecido adiposo, adipocinas e citocinas pró-inflamatórias	4
2. Insulina e IGF-1	5
3. Hormonas sexuais	6
Dieta e Cancro Colorretal	7
1. Hortofrutícolas e cereais integrais	7
2. Carnes vermelhas e processadas	9
3. Lacticínios	11
4. Bebidas alcoólicas	11
5. Considerações gerais	12
Conclusão	13
Análise Crítica	14
Agradecimentos	16
Referências	17

Metodologia

Para elaboração desta monografia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos, que ocorreu entre Fevereiro e Julho de 2018, tendo sido realizada com recurso à base de dados PubMed. Foram utilizadas combinações dos termos *obesity*, *cancer*, *colorrectal cancer*, *diet*, *food* e *microbiome*. A pesquisa foi restrita a artigos científicos de língua portuguesa e inglesa que fossem relevantes para o tema. Também foram consultadas algumas referências dos artigos pesquisados. Na totalidade foram consultadas 47 fontes.

Introdução

A obesidade é uma doença crónica definida por um excesso na acumulação de tecido adiposo associado a riscos para a saúde.⁽¹⁻³⁾ Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência mundial de excesso de peso e obesidade quase que triplicou desde o ano de 1975, sendo que, em 2016, mais de 1.9 biliões de adultos tinham excesso de peso e, destes, cerca de 650 milhões eram obesos o que se traduz em 39% de adultos com excesso de peso e 13% de obesos.⁽⁴⁾

Dada a dificuldade em medir diretamente a gordura corporal, e sendo que esta acaba por ser um fator determinante do peso, é comum recorrer ao cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).⁽⁵⁾ Assim, a OMS define obesidade como IMC superior a 30 kg/m² e o excesso de peso dentro do intervalo de 25 a 29,99 kg/m².

⁽⁶⁾ No que diz respeito à quantificação de gordura abdominal a OMS define obesidade abdominal como valores do perímetro de cintura (PC) superiores a 94

cm no caso dos homens e 80 cm no caso das mulheres, e valores da razão cintura-anca (RCA) a partir de 0,90 nos homens e 0,85 nas mulheres.⁽⁷⁾

A obesidade é caracterizada por um estado inflamatório crônico consequência do aumento dos níveis circulantes de citocinas inflamatórias e ácidos gordos (AG) livres, que resultam de anomalias na homeostasia metabólica.⁽⁸⁾ Encontra-se associada a dietas hipercalóricas e ao sedentarismo^(2, 9-12) e acarreta elevados custos de saúde, económicos e sociais, estando ainda relacionada com outras comorbilidades como a doença coronária, a diabetes mellitus tipo 2, doenças respiratórias e o cancro.^(2, 9-11, 13-16)

O cancro é definido como um crescimento descontrolado de células que advém de várias mutações genéticas. Estas mutações desregulam os processos de proliferação e apoptose, originando células capazes de invadir tecidos e formar metástases em locais distantes da sua origem.⁽¹⁾

Segundo dados da International Agency for Research on Cancer (IARC), em 2012, o cancro colorretal (CCR) era o terceiro cancro mais diagnosticado em homens, perfazendo cerca de 10% dos diagnósticos de cancro, e o segundo cancro mais diagnosticado em mulheres, perfazendo 9,2% dos diagnósticos por cancro, a nível mundial.⁽¹⁷⁾ A sua incidência aumenta com a idade a partir dos 50 anos e varia conforme a localização geográfica sendo cerca de 18% mais elevada em regiões desenvolvidas em comparação com as regiões menos desenvolvidas.⁽¹⁸⁾

O CCR encontra-se associado a vários fatores nomeadamente o género, a etnia, a região geográfica e a fatores relacionados com o estilo de vida como a dieta, o sedentarismo, o alcoolismo e o tabagismo.^(1, 19-22) Também a predisposição genética, a doença de Crohn e a colite ulcerosa são fatores de

risco no desenvolvimento desta doença.^(5, 19, 20, 23) O excesso de peso corporal e de adiposidade abdominal aumentam também o risco de CCR,^(1, 5, 19) evidenciando assim o contributo do balanço energético e da obesidade.^(23, 24)

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos que associam a obesidade ao CCR, com especial foco no contributo da dieta para esta relação.

Obesidade e Cancro Colorretal

O aumento da prevalência da obesidade e do excesso de peso leva a que estes se tornem num fator *major* de risco de cancro.^(5, 10, 25, 26) A evidência mais consistente para a obesidade como fator de risco é ao nível do cancro da mama, cancro do endométrio e CCR.^(2, 3, 16, 26)

No relatório de 2018 da World Cancer Research Fund (WCRF) já são observadas relações dose-resposta do IMC, PC e RCA com o risco de desenvolvimento de CCR, sendo que este aumenta 5% com o aumento de 5 kg/m² de IMC a partir de IMC superior a 27 kg/m², aumenta 2% com o aumento de 10 cm no PC (relação apenas verificada no sexo feminino e no cancro do cólon), e aumenta 2% com o aumento de 0,1 unidades na RCA (apenas no cancro do cólon).⁽⁵⁾

A relação entre obesidade e CCR pode ser explicada pelas alterações metabólicas e hormonais que ocorrem no metabolismo do hospedeiro, e que se refletem em alterações da proliferação, diferenciação e apoptose celular.^(1, 5)

1. Tecido adiposo, adipocinas e citocinas pró-inflamatórias

A origem de todas estas alterações metabólicas e hormonais está no tecido adiposo (TAd), uma vez que este é considerado um órgão endócrino metabolicamente ativo.^(1, 2, 10, 13, 14) Além disso, a rápida extensão e hipertrofia do TAd provoca hipoxia e o aparecimento de mecanismos compensatórios que promovem a angiogénese favorecendo o crescimento de tumores^(2, 10), podendo ainda ser influenciado pela acumulação de substâncias com efeito carcinogénico no TAd.⁽¹⁾

Existem diferenças relativamente ao risco de desenvolvimento de CCR ao nível do sexo explicadas pela acumulação de TAd ao nível abdominal, mais frequentemente nos homens, e pela distribuição do tipo ginóide, mais frequente nas mulheres.^(1, 5, 21) A adiposidade abdominal associa-se mais a anomalias metabólicas⁽²⁷⁾ e, sendo assim, os homens apresentam maior risco de desenvolvimento de CCR.^(1, 24, 28, 29)

O TAd é também responsável pela produção de adipocinas, como a leptina e adiponectina, e de citocinas como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6). Através destas e outras substâncias os adipócitos modulam algumas respostas fisiológicas na homeostasia do metabolismo lipídico e glucídico, na pressão sanguínea, angiogénese e processo inflamatório.^(8, 10, 14, 19, 27, 28)

A leptina é uma hormona produzida nos adipócitos que exerce funções na supressão do apetite e aumento do metabolismo^(9, 27, 29, 30) e, apesar de estar aumentada em proporção com a gordura corporal, a obesidade está associada a resistência à leptina.^(9, 30) A adiponectina é uma hormona que aumenta a sensibilidade à insulina e a absorção de glicose, assim como, a oxidação de AG.

Em indivíduos obesos encontra-se diminuída contribuindo para a insulinoresistência. Assim, a adiponectina reduz os níveis de insulina e a biodisponibilidade do fator de crescimento dependente da insulina 1 (IGF-1), que se sabe serem fatores de risco de desenvolvimento de CCR quando aumentados.^(8, 9, 29)

Baixos níveis de adiponectina - com atividade anti-tumoral e anti-angiogénica - e altos níveis de leptina - que estimula o crescimento de células epiteliais do colón - derivados da obesidade, aumentam a carcinogénese e a angiogénese.^(1, 3, 8-10, 15, 16, 19, 21, 30)

Níveis elevados de TNF- α e IL-6 estão associados ao desenvolvimento de CCR^(9, 21), evidenciando assim que a inflamação crónica consequente da obesidade é um dos mecanismos que a associa ao desenvolvimento de CCR.^(1, 3, 8, 18, 19, 29, 30) Esta associação é também sustentada pelo aumento dos níveis da proteína C reativa (PCR), um marcador de inflamação vascular.^(9, 14, 18, 21, 27, 29, 30)

Para além do desenvolvimento de insulinoresistência pelos elevados níveis de TNF- α ⁽²⁴⁾, ocorre também uma diminuição da ação das células do sistema imune sendo a angiogénese estimulada,^(21, 30) e a ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B), um fator de transcrição associado à proliferação celular, inibição da apoptose, invasão tecidual, angiogénese e metastização.^(8, 12, 30)

2. Insulina e IGF-1

Outro mecanismo envolvido no risco do desenvolvimento CCR associa-se à insulinoresistência, consequência do sedentarismo e dietas ricas em açúcares

refinados e baixa em fibra que lhes estão associados, observada na obesidade.

(30)

A insulinoresistência é caracterizada por hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e aumento dos níveis sanguíneos de AG, estando associada ao aumento do IGF-1.^(1, 3, 9, 16, 19, 23, 24, 27, 29, 30)

A insulina diminui a síntese da proteína de ligação do IGF-1 aumentando assim a biodisponibilidade do IGF-1. A insulina e o IGF-1 são determinantes na proliferação e apoptose celular e, por isso, podem influenciar o crescimento das células cancerígenas no colón^(1, 9, 10, 15, 19, 24, 28-31), enquanto a elevação de AG séricos e da glicemia provocam variações na sinalização celular, alterações metabólicas e stress oxidativo.^(1, 24)

3. Hormonas sexuais

O excesso de gordura corporal encontra-se associado a um aumento de produção e biodisponibilidade de algumas hormonas sexuais, nomeadamente estrogénios e testosterona.⁽²⁸⁻³⁰⁾ O IGF-1, no fígado, previne a síntese da globulina de ligação das hormonas sexuais e assim provoca um aumento dos níveis de estrogénios e testosterona circulantes.^(1, 18, 24, 29) Além disso, os níveis elevados de IGF-1 e insulina estimulam a produção destas hormonas.⁽²⁴⁾

O estrogénio poderá prevenir o crescimento tumoral^(22, 30, 32-34) através da competição com o IGF-1 na ligação aos seus recetores. Assim, mulheres com níveis elevados de estrogénios em circulação conseguem regular o IGF-1, os recetores da insulina e a sensibilidade à insulina.^(30, 33) Desta forma, os estrogénios apresentam atividade anti-carcinogénica através da ativação da apoptose e inibição de vias inflamatórias.⁽³³⁾

Por outro lado, o aumento dos níveis de testosterona parecem estar relacionados com o aumento do risco de CCR por mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos.⁽³⁴⁾

Dieta e Cancro Colorretal

Estudos sugerem que uma dieta rica em hortofrutícolas, cereais integrais, carnes magras ou peixe, lacticínios magros, com consumo moderado de álcool e pobre em carnes vermelhas e processadas, gordura saturada e açúcar está associada a um risco reduzido de CCR.^(13, 18, 20, 26)

1. Hortofrutícolas e cereais integrais

Os hortofrutícolas e cereais integrais são alimentos ricos em compostos com potencial anti-carcinogénico como a fibra, algumas vitaminas, minerais e antioxidantes.^(5, 35-38) As crucíferas são ainda ricas em glucosinolatos que são fermentados no lúmen intestinal em substâncias com atividade anti-neoplásica.⁽³⁵⁻³⁷⁾

O papel protetor da fibra insolúvel no CCR reside em três mecanismos, sendo eles, o aumento do bolus fecal, que permite a diluição de substâncias carcinogénicas no lúmen intestinal, a diminuição do tempo de trânsito intestinal, que reduz o tempo de contacto das substâncias carcinogénicas com o lúmen intestinal e, o atraso da absorção dos açúcares complexos, que se traduz numa diminuição da hiperinsulinemia. Por fim, a fermentação da fibra solúvel pela microbiota origina ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e o bloqueio da conversão dos ácidos biliares primários em secundários.^(18, 23, 25, 35, 38, 39) A fibra

também contribui para a saciedade sendo assim benéfica para o controlo do peso corporal.⁽³⁸⁾

No que concerne à produção de AGCC, o acetato, o propionato e o butirato, são produtos da fermentação da fibra realizada por alguns microrganismos. Assim, diferentes composições de microbiota estão relacionadas com diferentes níveis de produção AGCC.^(26, 40, 41)

No caso do butirato, são-lhe reconhecidas propriedades de inibição da produção de mediadores pró- inflamatórios, nomeadamente TNF- α , consequentemente NF- κ B, e IL- 6, na capacidade de fortalecer a barreira intestinal (visto este ser metabolizado para gerar ATP servindo assim de fonte energética para os colonócitos), na diminuição do stress oxidativo, na inibição da desacetilação de histonas, afetando diretamente a expressão de genes, e no aumento da apoptose e supressão da proliferação celular.^(14, 23, 25, 31, 40, 42-44)

Assim, a manutenção a longo prazo de uma dieta rica em hortofrutícolas e cereais integrais, mantém uma flora intestinal estável e saudável, com diversidade microbiana, reduz a presença de patogénicos, aumenta as bactérias produtoras de butirato, promove a hidrólise de fibra, fornece energia aos colonócitos e, potencia propriedades anti-inflamatórias, sendo todas estas propriedades conferidas pela fibra.⁽⁴²⁾

O possível mecanismo de proteção contra o CCR exercido pelas vitaminas A, C e E poderá passar pela sua ação antioxidante, inibindo a produção de radicais livres e a redução dos danos oxidativos no ácido desoxirribonucleico (ADN).^(35, 45) No que diz respeito ao ácido fólico, o seu papel já é mais controverso, no entanto pensa-se que poderá ter uma ação na prevenção, através da biossíntese de nucleotídeos e metilação do ADN.^(2, 35, 45)

O selênio é um mineral provavelmente associado à prevenção do desenvolvimento de CCR através das suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e, de estimulação do sistema imune.⁽⁴⁵⁾

2. Carnes vermelhas e processadas

As carnes vermelhas e processadas encontram-se associadas a um maior risco de desenvolvimento de CCR ^(2, 8, 18, 31, 35, 42, 46), associação que poderá depender do tipo de carne, quantidade de aditivos presentes, dos métodos de confeção utilizados, e do padrão alimentar em geral.⁽¹⁸⁾

Um estudo de Sandhu et al. confirmou que há um aumento de 49% do risco de desenvolvimento de CCR com o consumo diário de 25g de carne processada, e um aumento de 12 a 17% do mesmo risco com o consumo diário de 100g de carnes vermelhas.⁽⁴⁷⁾

Para além do aumento do risco de desenvolvimento de CCR com ingestão de uma elevada quantidade deste tipo de carnes, o aumento da sua frequência de consumo também parece ser relevante, uma vez que tem como consequência um maior aporte de gordura, contribuindo para a insulinoresistência e, para uma maior produção de ácidos biliares secundários, promotores do risco de desenvolvimento de CCR.⁽¹⁸⁾

Os ácidos biliares secundários são um produto da ação das bactérias intestinais nos ácidos biliares primários e a sua acumulação provoca danos oxidativos, disfunção mitocondrial e a progressão de tumores^(8, 41, 44) através de alterações ao nível do sistema imune e do estado inflamatório.⁽³⁵⁾ O potencial carcinogénico destes ácidos biliares pode ser potencializado pelo défice de

butirato no colón.⁽²⁵⁾ Ao que parece, esta associação não se aplica a todos tipos de gordura, já que, os ácidos gordos ómega 3 poderão estar relacionados com a diminuição do risco de desenvolvimento de CCR dado o seu potencial anti-inflamatório.^(14, 31, 35)

O tempo excessivo de cocção das carnes origina a formação de aminas aromáticas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que, juntamente com compostos como a amónia, que tem origem na fermentação intestinal da proteína, podem contribuir para a carcinogénese.^(2, 8, 18, 25, 31, 35, 42)

Também o ferro heme presente nas carnes participa na formação de compostos azotados, assim como os nitritos e nitratos utilizados como agentes de conservação nas carnes, e aumentam a proliferação celular na mucosa intestinal através da peroxidação lipídica pela produção de espécies reativas de oxigénio que introduzem mutações no ADN.^(18, 25, 35, 42, 46) Os efeitos nocivos do ferro heme podem ser reduzidos através da ingestão de cálcio, de componentes presentes nos vegetais, nomeadamente antioxidantes, e da ingestão de azeite.⁽⁴⁶⁾

Apesar da forte associação do consumo de carnes vermelhas e processadas ao risco de desenvolvimento de CCR, é importante salientar que a carne possui na sua composição substâncias com possível potencial anti-carcinogénico, nomeadamente selénio, zinco, ácidos gordos ómega 3, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina D e ácido fólico.⁽¹⁸⁾

As carnes de aves e o peixe poderão estar relacionados com uma modesta diminuição de risco de desenvolvimento de CCR, sendo assim razoável recomendar a substituição das carnes vermelhas por estas como medida preventiva para o desenvolvimento do CCR.⁽³⁵⁾

3. Lactícínios

No que diz respeito ao consumo de alguns alimentos deste grupo, nomeadamente o leite e possivelmente o iogurte, parece haver uma redução do risco de desenvolvimento de CCR, associação justificada pelos teores de cálcio e vitamina D ^(2, 18, 31), e pela presença ou estimulação da formação de ácido butírico. Desta forma, estes alimentos também deverão ser encorajados no contexto de prevenção do desenvolvimento de CCR.⁽³⁵⁾

O cálcio encontra-se associado à prevenção do desenvolvimento de CCR através da sua ligação aos ácidos biliares secundários, e ionização de AG, que resultam na formação de sabões insolúveis no colón. Parece também ter influência na redução da proliferação, estimulação da diferenciação e indução da apoptose na mucosa colónica.^(35, 45) Ao que parece, não há vantagem na suplementação em indivíduos que já apresentem uma boa ingestão diária de cálcio, e por isso as recomendações apontam para a ingestão diária de 700 a 1000 mg por dia de cálcio.⁽³⁵⁾ No caso da vitamina D, esta parece prevenir o desenvolvimento de CCR através da atividade anti-proliferativa e anti-inflamatória, na indução da diferenciação e apoptose, na inibição da invasão e metastização e, na supressão da angiogénese.^(35, 45)

4. Bebidas alcoólicas

O consumo excessivo de álcool é visto como um fator de risco para o desenvolvimento de CCR. O álcool por si só tem um efeito carcinogénico na mucosa, no entanto, também o seu metabolito acetaldeído apresenta atividades mutagénicas e carcinogénicas. Além disto, o consumo crónico de bebidas

alcoólicas encontra-se relacionado com redução da absorção de vitaminas do complexo B, aumento da vulnerabilidade ao stress oxidativo^(18, 42), interações com a reparação do ADN e metabolismo do folato.⁽⁴²⁾ Alguns estudos sugerem uma relação dose-resposta, sendo que, o consumo de 30g/dia e de 45g/dia de álcool aumenta o risco de desenvolvimento de CCR em cerca de 16% e 41%, respetivamente, o que nos indica que quanto maior a ingestão maior o risco de desenvolver CCR.⁽¹⁸⁾ Esta associação é mais evidente em homens^(18, 42) e é independente do tipo de bebida alcoólica, uma vez que, o fator que contribui para o risco é o álcool em si.⁽⁵⁾

5. Considerações gerais

A combinação de nutrientes e alimentos apresenta uma associação mais forte com o risco de desenvolvimento de CCR quando comparada com nutrientes ou alimentos específicos isoladamente.⁽³⁵⁾ É portanto, a dieta no seu todo que vai ditar o risco de desenvolver CCR, sendo que, a dieta ocidental caracterizada pelo elevado consumo de carnes vermelhas e processadas, cereais refinados e bebidas refrigerantes está associada a um maior risco de desenvolver CCR, enquanto o elevado consumo de hortofrutícolas e cereais integrais, e consumo de peixe e carne de aves, está relacionado com um menor risco.⁽³⁵⁾

Também o balanço energético influencia o desenvolvimento de CCR através dos seus efeitos na adiposidade e alterações metabólicas, que, quando mantido positivo a longo prazo, leva a excesso de peso e obesidade críticos no risco de desenvolvimento de CCR.⁽³⁵⁾

É importante salientar que a microbiota, cuja composição é moldada por variados fatores, nomeadamente a dieta do hospedeiro e alterações que possam advir desta^(8, 18, 25, 35, 42, 44), é a responsável pela fermentação de resíduos

alimentares que irão determinar o risco de desenvolver CCR.^(23, 25, 41) Além disso, a microbiota pode modular a resposta inflamatória e tem também influência na permeabilidade da barreira intestinal.^(18, 23, 44)

No que diz respeito à composição da microbiota em indivíduos obesos, sabe-se que esta apresenta uma composição diferente quando comparada com indivíduos saudáveis, afetando sobretudo a taxa de produção de AGCC^(8, 11), e que esta alteração poderá ter efeitos indiretos no balanço energético, uma vez que a sua composição vai estar enriquecida em genes envolvidos no metabolismo dos glícidos e lípidos, que permitem uma maior extração de calorias da dieta.⁽²³⁾

No CCR a composição da microbiota também se encontra alterada, mas apesar dos vários estudos já realizados, ainda não se conseguiu estabelecer se estas alterações são causa ou consequência do CCR.⁽²³⁾

Conclusão

A adoção de um estilo de vida saudável que inclui a prática de atividade física, não fumar, ter um peso corporal adequado, consumo moderado de bebidas alcoólicas e uma alimentação saudável, são fatores importantes na redução do risco de desenvolvimento de CCR, sendo que, quanto maior o número de comportamentos adotados, maior a redução do risco.^(16, 18, 42)

Apesar de ser complexo identificar os alimentos ou nutrientes com mais impacto⁽¹⁸⁾, sabe-se que a dieta típica ocidental, também associada à obesidade, aumenta o risco de desenvolvimento de CCR.^(8, 25) Assim, a prevenção primária deve residir na adoção de uma dieta saudável, isto é, com o consumo mínimo de alimentos processados, rica em hortofrutícolas e cereais integrais, moderada em

laticínios, carnes brancas e peixe, e pobre em bebidas alcoólicas e carnes vermelhas e processadas.^(18, 25, 42)

Posto isto, a WCRF apresenta recomendações alimentares específicas para a prevenção de cancro no geral que incluem:

Ingerir pelo menos 30g de fibra e 400g de hortofrutícolas diariamente e preferir os cereais integrais. O consumo destes alimentos em detrimento de alimentos mais processados, ricos em gordura e açúcar, tornam a dieta mais rica em nutrientes essenciais e com menor densidade calórica, contribuindo assim para prevenir o excesso de peso e obesidade, conferindo consequentemente proteção contra o CCR.⁽⁵⁾

Limitar o consumo de alimentos processados, ricos em gordura e açúcar e bebidas refrigerantes. São alimentos responsáveis pelo aumento de peso, excesso de peso e obesidade, assim como, pelo balanço energético positivo.⁽⁵⁾

Limitar o consumo de carnes vermelhas a cerca de 350 a 500 g por semana e não consumir, ou consumir o mínimo possível, de carnes processadas pois sabe-se que o seu consumo favorece o desenvolvimento de CCR.⁽⁵⁾

Evitar o consumo de bebidas alcoólicas por serem um dos fatores de risco de CCR.⁽⁵⁾

Análise Crítica

A obesidade é inequivocamente um fator de risco no desenvolvimento de CCR e encontra-se comumente associada a outras comorbilidades o que, associado à sua elevada prevalência, torna ainda mais urgente a alteração de fatores comportamentais de risco.

A dieta assume um papel determinante tanto no desenvolvimento da obesidade como no risco de desenvolvimento de CCR, o que demonstra que a adoção de uma dieta saudável pode ajudar na prevenção destas duas doenças.

Apesar de alguns alimentos e nutrientes específicos serem considerados protetores para o desenvolvimento de CCR é de salientar que a dieta no seu todo é que determina este risco refletindo um balanço entre as substâncias protetoras e promotoras do risco.

É ainda importante referir que a microbiota é outro fator de relevo já que, para além de ser responsável pela fermentação de resíduos alimentares que originam substâncias benéficas ou prejudiciais no risco de desenvolvimento de CCR, a sua composição pode ainda influenciar a resposta inflamatória. Mais uma vez, a dieta assume um papel extremamente importante pois é responsável pela modulação da composição da microbiota.

No que diz respeito à investigação científica deste tema, existem ainda algumas questões por esclarecer, nomeadamente no que diz respeito à dose, formulação e janela temporal ideal para a exposição a nutrientes específicos, alimentos ou dietas de forma a prevenir a carcinogénese, e se as alterações na microbiota são causa ou consequência do CCR. A ingestão energética excessiva, não associada a obesidade, também apresenta efeitos pró-inflamatórios e, dado que a obesidade normalmente se encontra associada a uma dieta hiperenergética, é necessária mais investigação para conseguir distinguir o efeito desta ingestão e da obesidade no desenvolvimento de CCR.

Agradecimentos

À minha família, em especial à minha mãe, por todo o apoio, motivação e paciência.

À minha orientadora, a Dra. Marília Ferreira, por toda a ajuda, compreensão, sugestões e tempo despendido.

À Dra. Carla Pedrosa pela ajuda na escolha do meu tema.

À minha colega de estágio, Mariana Zagalo, por toda a partilha e desabafos.

A todos os meus amigos próximos, que me motivaram ao longo do tempo em que desenvolvi este trabalho, em especial a Ana Moreira e a Joana Rocha.

Referências

1. Kazan M, Karalti I. The Association between Obesity and Cancer. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*. 2015; 4:196
2. Aguirre-Portoles C, Fernandez LP, Ramirez de Molina A. Precision Nutrition for Targeting Lipid Metabolism in Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2017; 9(10)
3. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *Journal of translational medicine*. 2016; 14:21.
4. World Health Organization (WHO): Obesity and Overweight. Fact sheet N°311. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. 2017
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report. 2018
6. World Health Organization (WHO). Global Database on body Mass Index: BMI Classification. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. 2018
7. World Health Organization (WHO). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008.
8. Saetang J, Sangkhathat S. Diets link metabolic syndrome and colorectal cancer development (Review). *Oncology reports*. 2017; 37(3):1312-20.
9. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. *EBioMedicine*. 2018; 30:14-28.
10. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer - mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(8):455-65.
11. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Current obesity reports*. 2015; 4(2):250-61.
12. Reynolds JV, Donohoe CL, Doyle SL. Diet, obesity and cancer. *Irish journal of medical science*. 2011; 180(2):521-7.
13. Brown JC, Meyerhardt JA. Obesity and Energy Balance in GI Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34(35):4217-24.
14. Zeng H, Lazarova DL. Obesity-related colon cancer: dietary factors and their mechanisms of anticancer action. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2012; 39(2):161-7.
15. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013; 62(6):933-47.
16. Goday A, Barneto I, Garcia-Almeida JM, Blasco A, Lecube A, Gravalos C, et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish*

- Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2015; 17(10):763-71.
17. International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal.
18. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*. 2015; 80(3):258-64.
19. Tarasiuk A, Mosinska P, Fichna J. The mechanisms linking obesity to colon cancer: An overview. *Obesity research & clinical practice*. 2018
20. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2015; 1:15065.
21. Pietrzyk L, Torres A, Maciejewski R, Torres K. Obesity and Obese-related Chronic Low-grade Inflammation in Promotion of Colorectal Cancer Development. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015; 16(10):4161-8.
22. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013; 19(21):5842-8.
23. Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. *Molecular nutrition & food research*. 2017; 61(1)
24. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2006; 17(3):145-56.
25. Yang J, Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. *Protein & cell*. 2018; 9(5):474-87.
26. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(8):e457-e71.
27. Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. *Current nutrition reports*. 2013; 2(1):1-9.
28. Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Obesity and colorectal cancer. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2013; 5:61-77.
29. Nimptsch K, Pischon T. Body fatness, related biomarkers and cancer risk: an epidemiological perspective. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015; 22(2):39-51.
30. Sikalidis AK, Varamini B. Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer. *Pathology oncology research : POR*. 2011; 17(4):785-90.
31. Donovan MG, Selmin OI, Doetschman TC, Romagnolo DF. Mediterranean Diet: Prevention of Colorectal Cancer. *Frontiers in nutrition*. 2017; 4:59.
32. Honma N, Hosoi T, Arai T, Takubo K. Estrogen and cancers of the colorectum, breast, and lung in postmenopausal women. *Pathology international*. 2015; 65(9):451-9.
33. Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Frontiers in oncology*. 2015; 5:19.
34. Roshan MH, Tambo A, Pace NP. The role of testosterone in colorectal carcinoma: pathomechanisms and open questions. *The EPMA journal*. 2016; 7:22.

35. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology*. 2015; 148(6):1244-60.e16.
36. Johnson IT. Cruciferous Vegetables and Risk of Cancers of the Gastrointestinal Tract. *Molecular nutrition & food research*. 2018:e1701000.
37. Stone TW, Darlington LG. Microbial carcinogenic toxins and dietary anti-cancer protectants. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2017; 74(14):2627-43.
38. McRae MP. Health Benefits of Dietary Whole Grains: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of chiropractic medicine*. 2017; 16(1):10-18.
39. Song Y, Liu M, Yang FG, Cui LH, Lu XY, Chen C. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer: a case- control study. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015; 16(9):3747-52.
40. Zou S, Fang L, Lee M-H. Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer. *Gastroenterology Report*. 2018; 6:1-12.
41. Konstantinov SR. Diet, microbiome, and colorectal cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2017; 31(6):675-81.
42. Tuan J, Chen YX. Dietary and Lifestyle Factors Associated with Colorectal Cancer Risk and Interactions with Microbiota: Fiber, Red or Processed Meat and Alcoholic Drinks. *Gastrointestinal tumors*. 2016; 3(1):17-24.
43. Encarnacao JC, Abrantes AM, Pires AS, Botelho MF. Revisit dietary fiber on colorectal cancer: butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer metastasis reviews*. 2015; 34(3):465-78.
44. Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2015; 308(5):G351-63.
45. Du W, Fang JY. Nutrients Impact the Pathogenesis and Development of Colorectal Cancer. *Gastrointestinal tumors*. 2016; 2(4):203-7.
46. Gamage SMK, Dissabandara L, Lam AK, Gopalan V. The role of heme iron molecules derived from red and processed meat in the pathogenesis of colorectal carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018; 126:121-28.
47. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001; 10(5):439-46.