



## **A relação entre obesidade e a fisiopatologia do câncer gastrointestinal, nutrição e microbiota intestinal**

**DOI: 10.56238/ESVH3N4-030**

Recebimento dos originais: 11/06/2024

Aceitação para publicação: 31/07/2024

**Hamilton Roberto M. de Oliveira Carriço**  
UNISUL. Santa Catarina, Brasil.

**Jaqueline de Carvalho Ferreira**  
Nove de Julho University. São Paulo, Brazil.

**Giovana Casarini Yamashiro**  
Nove de Julho University. São Paulo, Brazil.

**Breno Freitas M. Cristino**  
Nove de Julho University. São Paulo, Brazil.

**Diógenes T. da Silva Oliveira**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Délio Tiago M. Malaquias**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Thales Corrêa de Oliveira**  
UNIPTAN, Minas Gerais, Brasil.

**Gabriel Queiroz Sabbag**  
São Leopoldo Mandic, São Paulo, Brazil.

**Laura Pontieri Biasotti**  
São Leopoldo Mandic, São Paulo, Brazil.

**Alysson Corrêa A. Oliveira**  
São Leopoldo Mandic, São Paulo, Brazil.

**Priscilla dos Santos D. Montalvão**  
UniEvangelica, Santa Casa de Misericórdia de  
Goiânia. Goiás, Brazil.

**Pâmela Christinny F.Viêra**  
ITPAC, Porto Nacional. Tocantins, Brasil.

**Rubens Rodrigues Tudela**  
São Judas College. São Paulo, Brazil.

**Aline Cristina C. da Silva**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Gianluca França C. Sganzzella**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Rogério Leite dos Santos**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Jenyffer Victoria C. Villca**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Hannah Kamarowski Fontana**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Lucas Fernandes T. de Syllos**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Ana Laura Nogueira Ervilha**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Daniella Campos Furtado**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Giovana Rocha Victorello**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Ana Clara Pavaneli R. De Souza**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Luana Mara de Lima**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Rafaela Del Grosso Reis**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Erica Miriam Fernandes M. Vão**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Sadrak Horácio Cassoma**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Elisitt Escarlet V. Cabrera**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Luiza Goulart B. Bustamante**  
UNAERP. São Paulo, Brasil.



**Viviane Ferrari Gomes**

UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Thales Corrêa de Oliveira**

UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Lucimara Pigaiani**

UNAERP. São Paulo, Brasil.

**José Vinícius Bicho dos Reis**

UNAERP. São Paulo, Brasil.

**Charles do Nascimento M. Júnior**

UNOESTE, São Paulo, Brasil.

**Pedro Dias Bezerra Neto**

Potiguar University. Rio grande do Norte, Brazil.

**Juliana Fontes B. Paschoal**

UNAERP. São Paulo, Brasil, USP. São Paulo, Brasil.

**Thiago Augusto R. Bezerra**

UNAERP. São Paulo, Brasil, USP. FMRP. São Paulo, Brasil

**RESUMO**

**Introdução:** A obesidade está ligada a alguns tipos de câncer, como os do trato gastrointestinal (câncer de esôfago, fígado, vesícula biliar, estômago, pâncreas e colorretal), ovário e tireoide. **Objetivo:** descrever a associação dos principais fatores relacionados à relação entre obesidade e a fisiopatologia do câncer gastrointestinal, nutrição e microbiota intestinal. **Material e Métodos:** Este artigo é uma revisão sistemática, baseada na metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). **Resultados e Discussão:** A obesidade aumenta as concentrações de insulina, IGF1 e IGF2, que por sua vez reduzem a apoptose e estimulam o crescimento celular. Com o aumento da adiposidade, há também um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF) e proteína C reativa. **Conclusão:** Diante das evidências apresentadas neste estudo, observa-se que o tecido adiposo expansivo pode ter uma contribuição clinicamente relevante para o desenvolvimento do câncer gástrico. Uma maior compreensão dos mecanismos da carcinogênese induzida pela obesidade é necessária para desenvolver métodos para prevenir ou tratar o câncer gástrico. Uma maior compreensão dos mecanismos moleculares presentes na obesidade pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos.

**Palavras-chave:** Câncer gástrico e obesidade, microbiota intestinal, carcinogênese induzida pela obesidade.

## 1 INTRODUÇÃO

Um estudo divulgado com dados de 2022 mostra que mais de um bilhão de pessoas vivem com obesidade no mundo. A obesidade entre adultos mais que dobrou desde 1990 e quadruplicou entre crianças e adolescentes (5 a 19 anos). Os dados também mostram que 43% dos adultos estarão acima do peso em 2022 <sup>1</sup>.

A obesidade é uma doença crônica complexa. As causas, bem como as intervenções necessárias para conter a crise, são apoiadas por fortes evidências. No entanto, eles não são implementados. Na Assembleia Mundial da Saúde em 2022, os Estados-membros adotaram o Plano de Aceleração da Organização Mundial da Saúde (OMS) para acabar com a obesidade, que apoia ações em nível nacional até 2030. Até agora, 31 governos estão liderando o caminho para conter a epidemia de obesidade, implementando o plano <sup>2-4</sup>.

A estatística mais preocupante é o número impressionante de pessoas obesas em todo o mundo - aproximadamente um em cada oito habitantes do planeta, totalizando cerca de 12,5% da população global. Essa estatística vai além de uma preocupação estética, pois está intimamente ligada a uma série de doenças graves, como diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e até morte precoce <sup>1-5</sup>.

Entre 1990 e 2022, enquanto a população global cresceu 51%, o número de pessoas obesas cresceu alarmantes 360%, saltando de 221 milhões para 1,04 bilhão hoje. Um detalhe crucial é que desse total, 159 milhões são crianças e adolescentes, indicando uma tendência preocupante de aumento da obesidade nessa faixa etária <sup>2-6</sup>.

A prevalência de obesidade entre adultos aumentou em praticamente todos os países, dobrando em média entre as mulheres e triplicando entre os homens. Essa tendência também afetou crianças e adolescentes, com um aumento de quatro vezes na faixa etária de 5 a 19 anos. Ao mesmo tempo, houve uma redução significativa no número de pessoas abaixo do peso, enquanto o excesso de peso emergiu como o principal problema de desnutrição em todo o mundo <sup>7</sup>.

No Brasil, há uma situação intermediária em relação à obesidade, embora a proporção de pessoas afetadas seja significativamente maior do que a média global. Nas últimas décadas, o país testemunhou um avanço preocupante no ganho de peso, refletido nas estatísticas de obesidade para crianças, adolescentes e adultos <sup>6</sup>.

Em 1990, a taxa de crianças e adolescentes obesos era de 3,1% para ambos os sexos. No entanto, em 2022, esses números aumentaram para 14,3% entre as meninas e 17,1% entre os meninos. Entre os adultos, a prevalência de obesidade também cresceu significativamente, de 11,9% para 32% entre as mulheres e de 5,8% para 25% entre os homens <sup>1-3</sup>.

O Brasil ocupa atualmente a 54<sup>a</sup> posição no mundo em obesidade infantil e a 65<sup>a</sup> entre os países com maior prevalência de obesidade entre os homens e a 70<sup>a</sup> entre as mulheres. Esses números destacam a necessidade urgente de políticas e ações voltadas para a promoção de hábitos saudáveis e prevenção da obesidade em todas as faixas etárias <sup>1-3</sup>.

A ciência mostra que a obesidade está ligada a alguns tipos de câncer, como os do trato gastrointestinal (câncer de esôfago, fígado, vesícula biliar, estômago, pâncreas e colorretal), ovário e tireoide, por exemplo. Com essa preocupação, a OMS e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) têm chamado a atenção para as medidas de prevenção <sup>8</sup>.

Esse risco aumentado é devido à proliferação celular anormal. Essa divisão celular facilita o aparecimento de células comprometidas, que se tornarão câncer no futuro. Além disso, pode haver dificuldades significativas na triagem de pacientes com sobrepeso <sup>8-10</sup>.

A vasta evidência científica, corroborada pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer Gástrico (CG) da OMS, comprova que o excesso de gordura corporal representa um risco para o desenvolvimento de pelo menos 13 tipos de câncer, como esôfago (adenocarcinoma), estômago (cárdia), pâncreas, vesícula biliar, fígado, intestino (cólon e reto), rins, mama (mulheres na pós-menopausa), ovário, endométrio, meningioma, tireoide e mieloma múltiplo <sup>8-10</sup>.

O excesso de gordura corporal causa um estado de inflamação crônica e aumenta os níveis de certos hormônios, que promovem o crescimento de células cancerígenas, aumentando as chances de desenvolver a doença <sup>9</sup>.

Pacientes obesos apresentam maior resistência à insulina, fazendo com que o organismo produza uma quantidade maior do hormônio, ativando mecanismos que promovem a duplicação celular, o que pode levar ao desencadeamento de tumores<sup>3</sup>.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi descrever a associação dos principais fatores relacionados à relação entre obesidade e a fisiopatologia do câncer gastrointestinal, nutrição e microbiota intestinal.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo é uma revisão sistemática, baseada na metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que buscou identificar a fisiopatologia da obesidade com o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico e o impacto nutricional em pacientes hospitalizados.

Foi desenvolvida uma estratégia de busca a partir da avaliação de um objetivo sobre o assunto em questão, que constitui a base do estudo.

Os descritores de busca foram selecionados por meio de busca no site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e, em seguida, combinando-os com o operador booleano "AND".

As bases de dados utilizadas para a busca foram: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que avaliaram estudos transversais, de coorte e caso-controle de 2010 a 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Em todas, o resultado da busca nas bases de dados utilizando os descritores, mas sem aplicação de filtros, resultou em 221 artigos disponíveis. Após a aplicação dos seguintes filtros, PubMed: períodos de busca entre 2010 e 2024, língua portuguesa, inglesa e espanhola e tipo de literatura sendo um estudo transversal. BVS: períodos de busca entre 2010 e 2024, sendo estudo observacional os idiomas português, inglês e espanhol e tipo de literatura, foram selecionados um total de 65 artigos.

Após a pré-seleção dos artigos, foi criado um protocolo de pesquisa que ilustrou claramente o objetivo do estudo, o processo de coleta de dados e os critérios envolvidos na inclusão dos artigos. Após a análise, 42 estudos foram excluídos. Portanto, 25 artigos foram selecionados para esta revisão.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Há evidências indiscutíveis de que a obesidade aumenta o risco de câncer de estômago, cólon, reto, vias biliares, pâncreas, esôfago, mama, endométrio, ovário, rim e mieloma múltiplo. Nos homens, para cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC, o risco de câncer retal aumenta em 9% e câncer biliar em 56% <sup>10</sup>.

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo e modulador da função imunológica, e não é mais considerado um repositório inerte de gordura armazenada. As principais atividades relacionadas a esse tecido explicam em parte a relação entre obesidade, síndrome metabólica, distúrbios gastrointestinais e doenças cardiovasculares. Também podemos destacar o papel do tecido adiposo na homeostase do balanço redox e nos processos inflamatórios, podendo auxiliar na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias <sup>10</sup>.

O tecido adiposo mesentérico, devido à sua associação recorrente com distúrbios gastrointestinais, tem alta correlação com esteatose hepática, pancreatite aguda, câncer gastrointestinal e doença de Crohn <sup>11</sup>.

Alguns autores sugerem que a ligação inicial entre obesidade e distúrbios gastrointestinais pode estar diretamente ligada à resistência à insulina <sup>11</sup>.

Sabe-se que o acúmulo de gordura intra-abdominal (obesidade central) tem maior relação com diversas doenças quando comparado à gordura corporal total<sup>11</sup>. Além disso, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são usadas como padrão-ouro para quantificar a gordura intraperitoneal e determinar a relação cintura-quadril usada em estudos clínicos <sup>12-14</sup>.

O câncer gástrico (CG) é a quinta neoplasia mais comum e a terceira principal causa de morte por câncer em todo o mundo. O tipo histológico mais comum, representando cerca de 90% dos casos, é o adenocarcinoma <sup>12-14</sup>.

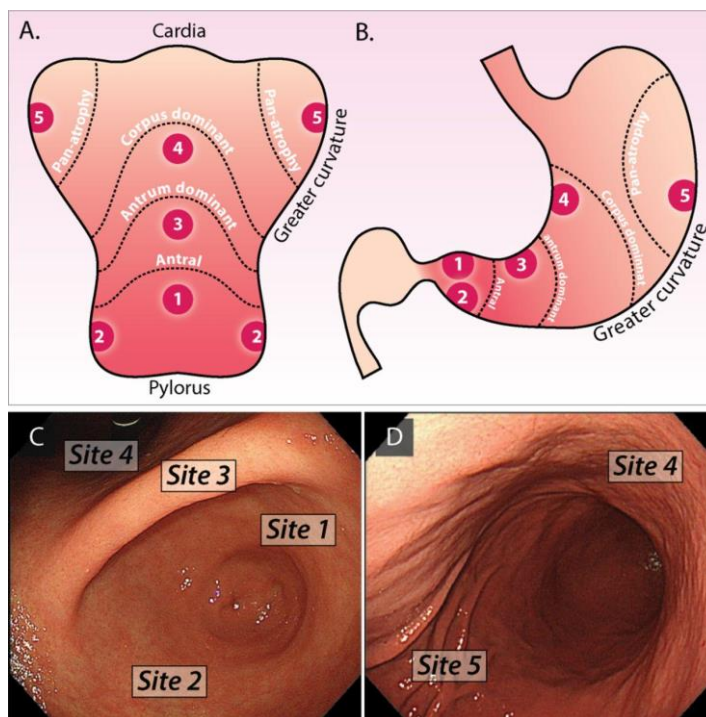
Linfomas gástricos, sarcomas, tumores neuroendócrinos e outros tumores mais raros têm diferentes potenciais evolutivos e tratamentos. O câncer de estômago tem um prognóstico e tratamento definidos pela localização e estadiamento do tumor e pelo número de linfonodos ressecados e afetados. Vários estudos mostraram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial podem ser curados quando são completamente ressecados <sup>12-14</sup>.

O pico de incidência de câncer de estômago é predominantemente em homens, por volta dos 60 a 70 <sup>10</sup>.

O câncer gástrico é diagnosticado por histopatologia por meio de biópsia, mas na maioria dos casos a doença é diagnosticada tardiamente. Isso se deve à confusão de seus sintomas com outras doenças, o que acaba comprometendo o prognóstico <sup>13</sup>.

A classificação de Kimura-Takemot é uma das mais utilizadas para estadiamento modificado envolvendo apenas o antro (antral), antro a incisura (antral dominante), antro a curva menor (corpo dominante) e antro, curva menor e curva maior (pan-atrofia). Este sistema de estadiamento integra o sistema de biópsia (FIGURA 1) <sup>15</sup>.

Figura 1. O sistema de estadiamento Kimura modificado divide a extensão da atrofia em apenas antro (antral), antro a entalhe (antral dominante), antro a curva menor (corpo dominante) e antro, curva menor e curva maior (pan-atrofia). Este sistema integra biópsias do protocolo de Sydney que devem ser retiradas do antro (locais 1 e 2), entalhe (local 3), curva menor (local 4) e curva maior (local 5). Os limites anatômicos do CAG e dos locais de biópsia podem ser vistos no desenho aberto (A) e transversal (B) do estômago. Os locais de biópsia definidos na incidência endoscópica retroflexa (C) e frontal (D) Fonte: (BANKS et.al, 2019).



No que se refere ao câncer gástrico, 75% dos artigos enfatizaram os diversos fatores considerados modificáveis no processo de carcinogênese gástrica, incluindo tabagismo, abuso de álcool, obesidade, ingestão elevada de sódio, sedentarismo, baixo consumo de vegetais e frutas e alto consumo de carne vermelha. Esses fatores de risco geralmente ocorrem juntos, agravando a situação. Por outro lado, manter um estilo de vida saudável tem um risco menor de desenvolver essa malignidade<sup>9-19</sup>.

Um estudo encontrou uma forte associação entre tabagismo e câncer gástrico. Os fumantes atuais têm uma chance aproximadamente 60% maior de desenvolver câncer gástrico do que aqueles que nunca fumaram. Isso ocorre porque os carcinógenos do tabaco atacam diretamente a mucosa gástrica e favorecem a persistência do *H. pylori*, reduzindo a eficácia da terapia de erradicação<sup>14</sup>.

Uma análise mais recente realizada pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) em 2017 identificou o tabagismo como cancerígeno do grupo I, ou seja, com alto potencial. Um cigarro não só contém mais de 70 substâncias cancerígenas conhecidas, incluindo nitrosaminas específicas do tabaco e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, mas também um alto nível de nicotina. Sabe-se que a nicotina é responsável por ativar os receptores nicotínicos de

acetilcolina e induzir a proliferação celular em linhagens de câncer gástrico, regulando positivamente a ciclooxygenase <sup>16</sup>.

A CG ainda é uma doença desafiadora, pois continua sendo uma das principais causas de morte por neoplasias. A presença de lesões insidiosas ou mesmo assintomáticas contribui para o elevado número de diagnósticos em estágios avançados da doença, comprometendo o tratamento <sup>13</sup>.

A obesidade é uma condição patológica na qual o tecido adiposo sofre expansão maciça, principalmente devido à hipertrofia dos adipócitos que prejudica a circulação sanguínea dos tecidos, levando à hipóxia, inflamação e fibrose. Além disso, o acúmulo patológico de gordura tecidual está associado ao aumento do metabolismo oxidativo celular e ao mau funcionamento da resposta de desdobramento da proteína, o que prejudica as principais funções dos adipócitos na regulação do armazenamento lipídico e da secreção de adipocinas <sup>5</sup>.

Os possíveis mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela associação entre obesidade e câncer incluem a distribuição da gordura corporal, o processo inflamatório, alterações imunológicas, estresse oxidativo celular, alterações nutricionais, disbiose e alterações nos padrões hormonais, envolvendo o eixo Insulina-IGF e hormônios esteróides, adipocinas produzidas no tecido adiposo visceral. Este conjunto de fatores promove a resistência à insulina e aumenta a produção de insulina pelo pâncreas para compensar o metabolismo da glicose <sup>16</sup>.

As alterações endócrinas, imunológicas e metabólicas favorecem o crescimento tumoral por meio de seus efeitos mitogênicos, antiapoptóticos e angiogênicos, atuando diretamente nos tecidos ou indiretamente por meio de alterações no metabolismo corporal <sup>17</sup>.

No entanto, explicações sobre essas associações e mecanismos fisiopatológicos ainda são escassos. É importante notar que a hiperinsulinemia reduz a produção de IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins) e IGFBP-2, que normalmente se ligam ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1 (IGF-1-Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1) inibindo sua ação, aumentando assim os níveis de IGF-1 livre e bioativo. Essa somatomedina, juntamente com a insulina, liga-se aos seus receptores, resultando na fosforilação das proteínas IRS, que ativam a cascata de sinalização intracelular, representada pelas vias da fosfoinositol-3-quinase (PI3K-Akt) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase ou MAPK), ambas envolvidas no processo de carcinogênese <sup>15</sup>.

No entanto, sabe-se que a obesidade aumenta o risco de refluxo gastroesofágico e resistência periférica à insulina. Também possui altos níveis de adiponectina e leptina, esteróides sexuais, glicocorticóides, mediadores inflamatórios e a presença de fatores de crescimento

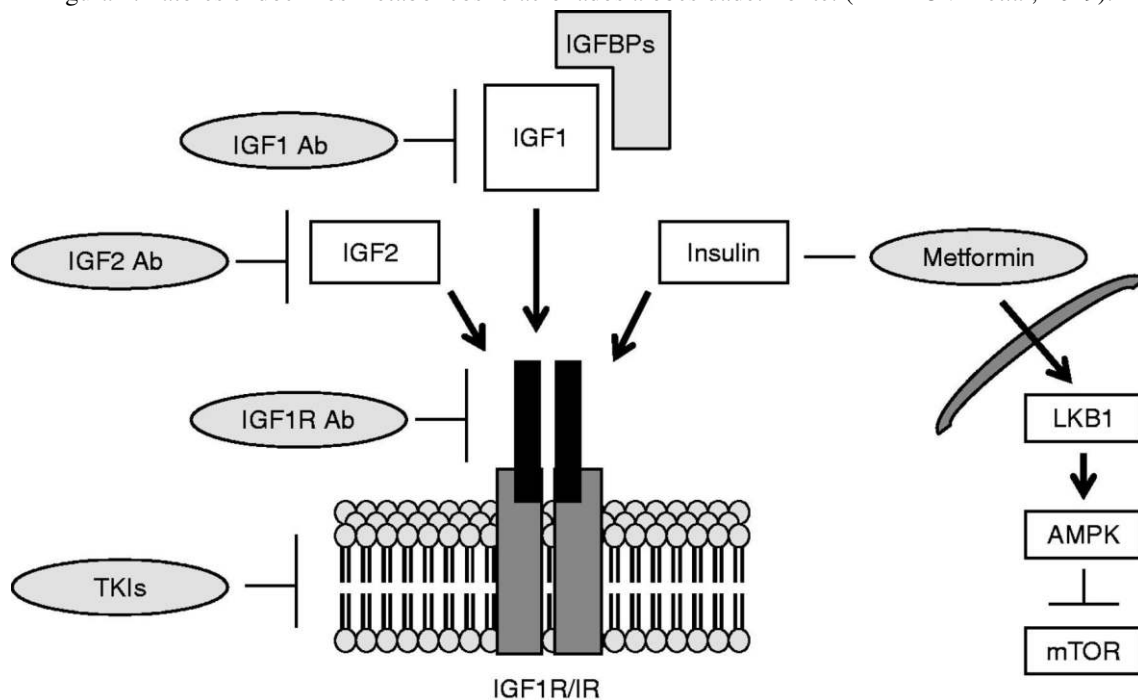
semelhantes à insulina<sup>19</sup>. O resultado é o estresse oxidativo e a transformação neoplásica das células gástricas<sup>14</sup>.

O tecido adiposo é o principal local de síntese periférica de estrogênio. A obesidade causa um aumento na produção e circulação de estrogênios livres ativos, principalmente estradiol, andrógenos e testosterona, e uma redução nos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais. O estradiol aumenta a sensibilidade aos receptores de insulina e ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)<sup>20</sup>.

A obesidade aumenta as concentrações de insulina, IGF1 e IGF2, que por sua vez reduzem a apoptose e estimulam o crescimento celular. O aumento da adiposidade também aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF) e proteína C reativa <sup>21</sup>.

Uma representação esquemática de terapias anticancerígenas direcionadas à insulina e à sinalização IGF1. IGF1 e IGF2 se ligam a IGF1R (FIGURA 2). Anticorpos monoclonais direcionados ao IGF1 e IGF2 foram desenvolvidos e impedem que os IGFs interajam com o IGF1R. Também foram desenvolvidos anticorpos monoclonais que bloqueiam o IGF1R, impedindo assim a ligação da insulina e do IGF1 <sup>21</sup>.

Figura 2. Fatores endócrinos metabólicos relacionados à obesidade. Fonte: (ALIMOVA et.al, 2019).



Portanto, os adipócitos da gordura visceral formam um órgão endócrino ativo que secreta adipocinas como a adiponectina. A adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina e pode ter um efeito anti-inflamatório e anticancerígeno. Também tem efeitos antiproliferativos e angiogênicos. Muitos cânceres expressam receptores de adiponectina, incluindo tumores gástricos <sup>22</sup>.

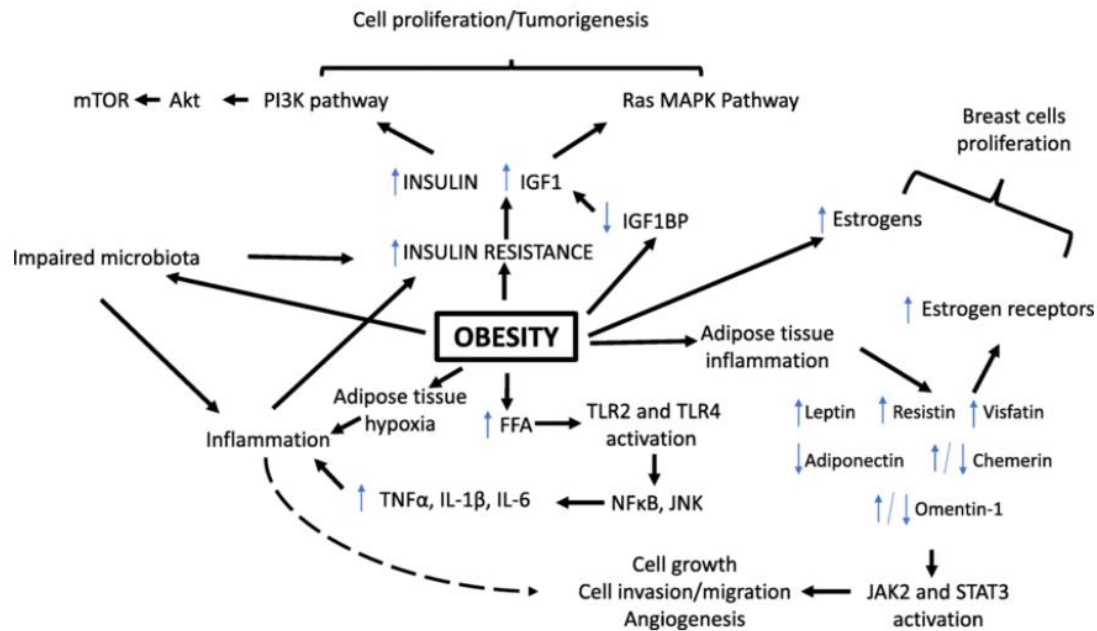
O estado de hiperinsulinismo poderia ser responsável pela estimulação da  $\beta$ -catenina, uma via de sinalização precoce em neoplasias, que promove a inibição da glicogênio sintase 3 $\beta$  e a ativação dos oncogenes Ras-MAPK, além de induzir a proteólise do IGFBP-3, o que poderia reduzir a afinidade do IGF-1 aos fragmentos de IGFBP-3, aumentando a liberação de IGF-1 livre. A estimulação exógena de células de câncer gástrico relacionadas ao IGF1 e IGF2 leva à proliferação celular, indicando que o sistema IGF é ativo e pode desempenhar um papel significativo na fisiopatologia e tumorigênese da neoplasia gástrica <sup>17-19</sup>.

O eixo IGF-IGFR-IGFBP consiste em ligantes, a insulina IGF1 ou IGF2 se liga ao IGF1R (um receptor tirosina quinase) e ativa a sinalização através do substrato do receptor de insulina (IRS) para regular a proliferação celular ou a sobrevivência e progressão do ciclo celular. A maioria das ações conhecidas dos IGFs é exercida por meio de sua ligação ao receptor tipo 1 (IGF-1R), enquanto o papel fisiológico do receptor tipo 2 (IGF-2R) ainda não está claro. Há indícios de que o IGF-2R pode participar da remoção do IGF-2 do ambiente extracelular. Assim, várias vias de sinalização, incluindo as vias da fosfoinositol-3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase), são ativadas pela interação entre os IGFs e seus receptores. Essas vias estão envolvidas no transporte de glicose, regulação da síntese de glicogênio e uma variedade de reguladores de sobrevivência celular, bem como inibição da apoptose <sup>24</sup>.

O IGF1 estimula a divisão celular e inibe a apoptose, podendo, portanto, contribuir para o desenvolvimento e metástase do câncer <sup>25</sup>.

Os principais mecanismos fisiopatológicos da associação entre obesidade e câncer gástrico estão diagramados a seguir na FIGURA 3.

Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos que ligam obesidade e câncer. Fonte: (GALLO et.al, 2021).



A obesidade está associada à inflamação crônica de baixo grau (também chamada de meta-inflamação), caracterizada por produção anormal de citocinas, ativação imunológica e aumento da sinalização inflamatória <sup>2</sup>.

As citocinas pró-inflamatórias expressas na obesidade são consideradas o elo entre obesidade e inflamação. O tecido adiposo responde à estimulação de nutrientes extras via hiperplasia e hipertrofia de adipócitos. Com a hipertrofia dos adipócitos, o tecido adiposo torna-se hipoperfundido, o que cria áreas de micro-hipóxia, ativando as células imunes, principalmente pela via do fator de transcrição nuclear NFkB, aumentando a expressão de genes envolvidos na inflamação com maior liberação de citocinas e recrutamento de macrófagos para o tecido danificado<sup>25</sup>.

Em relação aos aspectos nutricionais, o hormônio grelina desempenha um papel na regulação do apetite, no metabolismo dos ácidos graxos e promove o armazenamento de gordura. Verificou-se que está intimamente associado ao risco de câncer gástrico e adenocarcinoma de esôfago <sup>22</sup>.

A resistina (RES) é um peptídeo encontrado em níveis elevados em pessoas obesas e é considerada uma molécula pró-inflamatória que está relacionada a complicações do diabetes, além de estar envolvida na proliferação de adipócitos e angiogênese. Assim, a grelina está envolvida no processo inflamatório, pois é um forte regulador da secreção celular de IL-6 e TNF- $\alpha$  através da ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) <sup>20</sup>.

Existe uma correlação entre o potencial carcinogênico de alimentos ricos em carboidratos e a exposição da mucosa gástrica a esses alimentos, o que pode induzir um estágio de gastrite crônica. Quando a gastrite crônica não é tratada, formam-se nitrosaminas, que têm atividade cancerígena e podem progredir para o desenvolvimento de carcinoma gástrico. Estes são os principais fatores de risco nutricionais que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer gástrico <sup>25</sup>.

Vários fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo em condições de sobrecarga nutricional, incluindo hipóxia, estresse oxidativo celular e ativação celular por ácidos graxos saturados, por meio de um mecanismo dependente da ativação do receptor Toll-like 4 (TLR4) <sup>25</sup>.

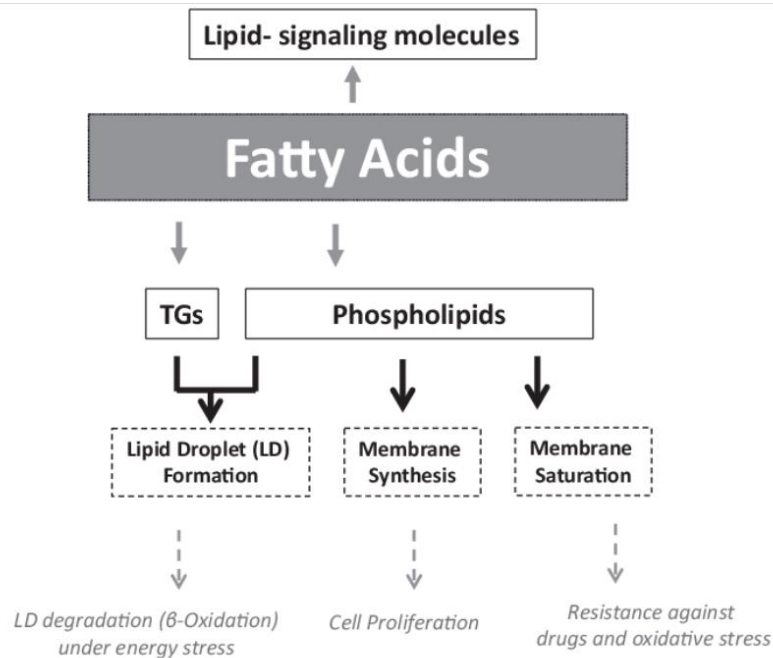
O TLR4 é membro de uma família de receptores antigênicos de reconhecimento de padrões moleculares presentes em diferentes células e tecidos humanos e envolvidos na resposta imune inata. Estudos mostraram que os ácidos graxos saturados também podem ativar o TLR4. Assim, esse mecanismo de ativação tem sido considerado um importante elo entre inflamação e resistência à insulina em condições de obesidade e sobrecarga nutricional <sup>25</sup>.

Assim, a ativação da resposta inflamatória pela sobrecarga nutricional pode se tornar um fator promotor para o desenvolvimento da resistência à insulina e, conseqüentemente, da disfunção do tecido adiposo <sup>5-10</sup>.

Os ácidos graxos modulam o crescimento das células na mucosa gastrointestinal e podem induzir danos ao DNA<sup>46</sup> e contribuir para a iniciação e progressão do desenvolvimento de vários tipos de câncer<sup>4</sup>. As principais contribuições dos ácidos graxos para o desenvolvimento do câncer gástrico <sup>5-10</sup>.

Por outro lado, os ácidos graxos poli-insaturados N-3 (FIGURA 4) têm a capacidade de suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com GC. Outro aspecto protetor é a dieta mediterrânea, caracterizada pelo aumento do consumo de azeite, que pode prevenir o câncer gástrico <sup>17</sup>.

Figura 4. Os ácidos graxos promovem vários aspectos do desenvolvimento, progressão e sobrevivência das células tumorais. Os ácidos graxos fornecem às células cancerígenas blocos de construção de membrana, moléculas de sinalização e fontes de energia que suportam sua rápida proliferação e sobrevivência. Fonte: (NOUSHEEN et.al, 2013).



É fato que os conservantes adicionados às salsichas contribuem para o aparecimento de neoplasias gastrointestinais, pois quando chegam ao estômago são transformados em nitrosaminas, substâncias cancerígenas responsáveis por alterações celulares que podem levar ao desenvolvimento de câncer. As carnes defumadas contêm hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e alcatrão, que são conhecidos como cancerígenos<sup>14-17</sup>.

Sabe-se que a nutrição pode afetar a microbiota intestinal e o microbioma, o que contribui em grande parte para doenças sistêmicas. Assim, a disbiose, um desequilíbrio do microbioma induzido pela dieta, especialmente por alimentos ricos em gordura, está associada à malignidade gastrointestinal<sup>12</sup>.

Muito pouco se sabe sobre a contribuição da microbiota intestinal para o desenvolvimento de neoplasias digestivas. Os microrganismos entéricos podem promover a carcinogênese por diferentes mecanismos: 1) induzir inflamação; 2) aumento da proliferação celular; 3) alterar a dinâmica das células-tronco; 4) produzir certas substâncias, como o butirato, que podem afetar a integridade do DNA e a regulação imunológica<sup>21-25</sup>.

A fisiopatologia da obesidade tem sido um fator chave na compreensão de sua relação com vários tipos de doença. Já foi demonstrado que a obesidade está relacionada a doenças

gastrointestinais como diarreia, doença celíaca, doença de Crohn, esofagite e doenças hepáticas (cálculos hepáticos e doença hepática gordurosa não alcoólica) <sup>21-25</sup>.

Além disso, adiposidade, diabetes mellitus e certos fatores de estilo de vida demonstraram estar associados à doença do refluxo gastroesofágico <sup>21-25</sup>.

O estado de inflamação tecidual, conhecido como lipoinflamação, libera fatores inflamatórios na circulação que podem migrar para outros tecidos, gerando alterações neles e dando origem a uma condição inflamatória sistêmica de baixo grau. Ao mesmo tempo em que altera a angiogênese, representa um cenário de hipóxia e alteração da matriz extracelular (fibrose inflamatória), o que agrava ainda mais o quadro<sup>25</sup>.

A obesidade é considerada um fator de risco significativo no desenvolvimento de esofagite de refluxo e cálculos biliares <sup>21-25</sup>.

Os órgãos que compõem o sistema gastrointestinal, como esôfago, estômago, intestinos e fígado, sofrem de forma mais aguda com as alterações químicas e celulares que ocorrem em pacientes obesos. O tempo de trânsito esofágico é significativamente prolongado em indivíduos obesos, em comparação com indivíduos magros, e essas alterações podem ser atribuídas ao aumento da resistência da junção gástrica e gastroesofágica e da pressão intra-abdominal <sup>20</sup>.

A obesidade está associada à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e suas complicações, incluindo esofagite de refluxo, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago. Essas associações têm sido atribuídas ao efeito mecânico da gordura abdominal no aumento da pressão intra-abdominal, promovendo o refluxo gastroesofágico e causando a interrupção dos mecanismos antirrefluxo na junção esofagogástrica<sup>20</sup>.

Sugere-se também que o tecido adiposo visceral produza inúmeras citocinas que podem causar inflamação esofágica e prejudicar a integridade da barreira da mucosa esofágica por meio de mecanismos independentes de refluxo que tornam a mucosa esofágica especialmente suscetível a lesões induzidas por DRGE<sup>20</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

É de extrema importância conhecer os fatores de risco relacionados ao estilo de vida e seus mecanismos no processo de carcinogênese gástrica, a maioria dos quais pode ser modificada. O estudo mostrou que existe uma estreita relação entre maus hábitos e costumes, bem como a ingestão de alguns tipos de alimentos, com o desenvolvimento e pior prognóstico do câncer gástrico.

A obesidade está entre as doenças que mais crescem no mundo, o tratamento é inadequado e os distúrbios associados, incluindo o câncer gástrico, têm alta morbidade e mortalidade. Os possíveis mecanismos responsáveis pela associação entre obesidade e câncer incluem a distribuição da gordura corporal e alterações nos padrões hormonais, envolvendo o eixo Insulina-IGF, estrogênios e progesterona, adipocinas e citocinas produzidas no tecido adiposo visceral.

Diante das evidências apresentadas neste estudo, observa-se que o tecido adiposo em expansão pode ter uma contribuição clinicamente relevante para o desenvolvimento do câncer gástrico. Uma maior compreensão dos mecanismos da carcinogênese induzida pela obesidade é necessária para desenvolver métodos para prevenir ou tratar o câncer gástrico. Uma maior compreensão dos mecanismos moleculares presentes na obesidade pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos.

O estudo dos fatores que relacionam a obesidade à carcinogênese dessa neoplasia pode fornecer subsídios futuros para terapias mais eficazes para o GC, bem como fornecer novas medidas voltadas à prevenção para modificar a história natural do adenocarcinoma gástrico, uma vez que essa neoplasia ainda apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade, devido às suas características clínicas ausentes ou inespecíficas e diagnóstico tardio.

Portanto, é necessária maior atenção para prevenir fatores de risco, especialmente a obesidade. Dada a falta de terapias eficazes atuais para controle ou redução de peso além da cirurgia bariátrica, a pesquisa e os esforços clínicos se concentrarão nas conexões entre o aumento da massa de células adiposas e a carcinogênese gastrointestinal. Estudos adicionais sobre os fatores hormonais, inflamatórios, genéticos e dietéticos que contribuem para o desenvolvimento e progressão do câncer gástrico nos ajudarão a entender o papel da obesidade nesses processos.

## REFERÊNCIAS

1. Damo, C. C., et al. (2023). Câncer gastrointestinal: impacto nutricional em pacientes hospitalizados. \*Braspen Journal, 31\*(3), 232-236.
2. Vieira, A. R., & Fortes, R. C. (2015). Qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal. \*Comunicação em Ciências da Saúde, 26\*(01/02).
3. Evangelista, J. C. (2008). Câncer gastrointestinal. \*Temas em Psico-oncologia\*, 100-108.
4. Hackbarth, L., & Machado, J. (2015). Estado nutricional de pacientes em tratamento de câncer gastrointestinal. \*Rev Bras Nutr Clin, 30\*(4), 271-275.
5. Pereira, N. A. C., & Fortes, R. C. (2015). Autoimagem corporal de pacientes com câncer gastrointestinal. \*Comunicação em Ciências da Saúde, 26\*(01/02).
6. Dias, H. F. R., et al. (2024). Atualizações em abordagens cirúrgicas para câncer gastrointestinal: Uma revisão de literatura.
7. Zaidi, N., et al. (2013). Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. \*Progress in Lipid Research, 52\*(4), 585-589.
8. Violim, M. R., et al. (2011). O significado de conviver com um familiar com estomia por câncer gastrointestinal. \*Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, 12\*(3), 510-517.
9. Messias, M. C. F., et al. (2018). Plasmalogen lipids: functional mechanism and their involvement in gastrointestinal cancer. \*Lipids in Health and Disease, 17\*(1), 1-12.
10. Kobayashi, H., et al. (2019). Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. \*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16\*(5), 282-295.
11. Heavey, P. M., & Rowland, I. R. (2004). Gastrointestinal cancer. \*Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 18\*(2), 323-336.
12. Aly, A., Shulkes, A., & Baldwin, G. S. (2004). Gastrins, cholecystokinins and gastrointestinal cancer. \*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1704\*(1), 1-10.
13. Thomas, R. M., & Sobin, L. H. (1995). Gastrointestinal cancer. \*Cancer, 75\*(S1), 154-170.
14. Wang, D., et al. (2018). Role of prostanoids in gastrointestinal cancer. \*The Journal of Clinical Investigation, 128\*(7), 2732-2742.
15. Banks, M., Graham, D., Jansen, M., et al. (2019). British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. \*Gut, 68\*(1545-1575).
16. Soleimanpour, S., et al. (2020). Bacteriotherapy in gastrointestinal cancer. \*Life Sciences, 254\*, 117754.



17. Donohoe, C. L., Pidgeon, G. P., & Reynolds, J. V. (2010). Obesity and gastrointestinal cancer. *\*Journal of British Surgery\**, 97(5), 628-642.
18. Ron, E., Modan, B., Boice, J. D., & Alfandary, E. (1991). Acromegaly and gastrointestinal cancer. *\*Cancer\**, 68(8), 1673-1677.
19. Taniguchi, H., Moriya, C., Igarashi, H., Saitoh, A., Yamamoto, H., & Adachi, Y. (2016). Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. *\*Cancer Science\**, 107(11), 1556-1562.
20. Tong, Y., Yang, Y., Wang, Q., & Han, L. (2021). High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. *\*Theranostics\**, 11(12), 5889-5904.
21. Vaes, N., Yan, B., & Jung, P. (2022). Nerves in gastrointestinal cancer: From mechanism to modulations. *\*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology\**, 19(12), 768-784.
22. Alimova, I. N., Liu, H., Fan, Z., & Edgerton, S. M. (2019). Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *\*Cell Cycle\**, 8, 909-915.
23. Lu, L., Cai, Y., Zheng, Z., & Ji, J. (2021). A global assessment of recent trends in gastrointestinal cancer and lifestyle-associated risk factors. *\*Cancer Communications\**, 41(11), 1137-1151.
24. Marley, J., Parsons, S., Lamb, S., & Anderson, J. (2021). Associations between long-term conditions and upper gastrointestinal cancer incidence: A prospective population-based cohort of UK Biobank participants. *\*Journal of Multimorbidity and Comorbidity\**, 11, 1-9.
25. Scherübl, H. (2021). Excess body weight and gastrointestinal cancer risk. *\*Visceral Medicine\**, 37(4), 261-266.