

DA MICROBIOTA À TERAPIA: O PAPEL DO BUTIRATO NAS NEOPLASIAS INTESTINAIS

FROM MICROBIOTA TO THERAPY: THE ROLE OF BUTYRATE IN INTESTINAL NEOPLASMS

Amanda Gabriela Soares Smolenaars¹; Edgar Matias Bach Hi²

¹UNILUS – Curso de Graduação em Biomedicina – graduando (a) do 4º ano
amandagsmolenaars@gmail.com – Santos, SP – Brasil;

²UNILUS – Mestre em Análises Clínicas – docente da UNILUS
edgarbach@gmail.com – Santos, SP – Brasil.

Resumo

O câncer colorretal apresenta alta incidência mundial e gera grande impacto nos sistemas de saúde, destacando a necessidade de entender os fatores envolvidos em sua etiopatogênese. A microbiota intestinal tem sido identificada como um elemento crucial na manutenção da homeostase intestinal e na modulação de processos inflamatórios, imunológicos e metabólicos. Entre seus produtos, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, se destacam devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antineoplásicas, que incluem a regulação epigenética de genes e a indução da apoptose em células tumorais. Nesse contexto, a pesquisa sobre o papel terapêutico do butirato mostra-se promissora. Diante disso, este trabalho teve como objetivo avaliar o potencial terapêutico do butirato no tratamento das neoplasias intestinais, considerando seus mecanismos de ação e evidências clínicas e experimentais. Utilizamos como metodologia a revisão narrativa, destacando o butirato como uma estratégia complementar ao tratamento convencional de câncer, com ênfase nos mecanismos de ação do butirato e sua utilização na otimização da dieta, suplementação com *Clostridium butyricum* e outras intervenções. Concluindo, butirato se confirma como um agente multifuncional com efeitos antitumorais, ainda necessitando de mais estudos clínicos para otimizar seu uso terapêutico.

Palavra-chave: butirato; neoplasia intestinal; tratamento com butirato

Abstract

Colorectal cancer has a high incidence worldwide and has a major impact on health systems, highlighting the need to understand the factors involved in its etiopathogenesis. The intestinal microbiota has been identified as a crucial element in maintaining intestinal homeostasis and modulating inflammatory, immunological and metabolic processes. Among its products, CFAs, such as butyrate, stand out due to their anti-inflammatory and antineoplastic properties, which include epigenetic regulation of genes and induction of apoptosis in tumor cells. In this context, research into the therapeutic role of butyrate is promising. This study aimed to evaluate the therapeutic potential of butyrate in the treatment of intestinal neoplasms, considering its mechanisms of action and clinical and experimental evidence. The methodology used was a narrative review, highlighting butyrate as a complementary strategy to conventional cancer treatment, with emphasis on butyrate's mechanisms of action and its use in diet optimization, supplementation with *Clostridium butyricum* and other interventions. In conclusion, butyrate has been confirmed as a multifunctional agent with anti-tumour effects, but further clinical studies are needed to optimize its therapeutic use.

Keywords: butyrate; intestinal neoplasm; butyrate treatment

1. Introdução

O intestino é um órgão importante do sistema digestório, sendo composto por vários tipos celulares, incluindo células-tronco adultas (Barker *et al.*, 2007). A manutenção da homeostase intestinal é realizada por células-tronco multipotentes. No entanto, quando há uma lesão, essas células podem passar por um processo de desdiferenciação, o que leva ao surgimento de novas populações de células-tronco que têm características semelhantes às células neoplásicas. Infelizmente, o câncer pode acabar modificando esses sinais de regeneração, dificultando ainda mais a recuperação do tecido (Pinho, Mauro de Souza Leite; 2009).

O acúmulo de mutações nas neoplasias intestinais pode acontecer porque estas células podem permanecer ativas por um longo período. Como elas se dividem lentamente, as células-tronco tumorais podem ser mais resistentes à quimioterapia convencional, que geralmente atua de forma mais intensa nas células que se proliferam rapidamente. Por isso, mesmo que a massa do tumor seja bastante reduzida, isso não significa que o processo neoplásico seja menos intenso, já que a morte dos colonócitos normais também pode estar acontecendo nesse processo (Pinho, M; 2009).

Estudos em modelos animais demonstraram que células-tronco tumorais marcadas por CD133+ são capazes de produzir interleucina-4 (IL-4), a qual está associada à resistência à quimioterapia. No entanto, a utilização de anticorpos anti-IL-4 nesses modelos resultou em melhora significativa na resposta ao tratamento quimioterápico convencional do câncer colorretal. Esses achados reforçam a importância de pesquisas adicionais sobre as células-tronco tumorais, pois compreender seus mecanismos de ação pode contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas (Pinho, 2009).

A forma de tratar a doença, incluindo a ordem e a escolha dos procedimentos como cirurgia (convencional ou minimamente invasiva); radioterapia; quimioterapia e/ou imunoterapia depende do estágio, da localização e da extensão do tecido neoplásico. Geralmente, a cirurgia para remover o tecido é a principal opção quando se trata de câncer no cólon (intestino grosso), especialmente nos estágios iniciais (Disner, Elton, and SBCO; 2022).

Pacientes com neoplasias, incluindo as de colorretal, submetidos a tratamentos quimioterápicos podem apresentar graus variados de toxicidade. Esses efeitos podem também comprometer o epitélio intestinal, o que pode levar a alterações prejudiciais que aumentam significativamente a morbimortalidade (Bôrgo, 2006). A ação dos quimioterápicos sobre a microbiota intestinal ocorre devido à sensibilidade desta a mudanças, seja por alterações na dieta, exposição a antibióticos ou outras drogas. De forma mais aprofundada, a agressão quimioterápica ao intestino resulta do alto turnover das células epiteliais, um processo semelhante ao metabolismo acelerado das células neoplásicas, tornando o epitélio intestinal também alvo das drogas antineoplásicas. Essa modulação desencadeia a formação de mucosites e ulcerações, que podem alterar a composição da microbiota intestinal devido ao processo inflamatório associado (Bôrgo, 2006; Belcheva; Irrazabal; Martin, 2015).

A microbiota intestinal, que é formada por uma grande quantidade de microrganismos, muitas vezes é esquecida quando pensamos na saúde do indivíduo. No entanto, a cada ano, mais estudos mostram que um desequilíbrio nessa microbiota, conhecido como disbiose, está fortemente ligado ao câncer de colorretal (CCR) (Cheng Y; 2020). Microbiota refere-se ao conjunto de microrganismos que compõem um estado de simbiose complexa com um ecossistema diverso de organismos microbianos vivendo em harmonia em diferentes partes do corpo humano (Osato, 2022). Apesar do crescente interesse na área, ainda há lacunas significativas no entendimento de como essas dinâmicas podem ser exploradas para promover benefícios à saúde e ao meio ambiente.

Um dos papéis desempenhados pela microbiota intestinal é auxiliar na digestão. Os microrganismos que vivem no intestino, além de digerirem substâncias que não conseguiríamos absorver, podem auxiliar a destruir moléculas potencialmente agressivas à mucosa intestinal. Apesar dos microrganismos estarem no intestino, sua atuação não se limita a essa área do corpo. Sabe-se que existe

uma comunicação entre o intestino e o sistema nervoso central (SNC), muito influenciada pela microbiota. Estes metabólitos caem na corrente sanguínea e podem fazer efeito em diversos segmentos do organismo (Wang J, Zhu N, Su X, *et al*, 2023).

A conexão entre intestino e cérebro vem sendo progressivamente mais estudada pela comunidade científica e essa comunicação já é caracterizada como um sistema fisiológico fundamental para a regulação homeostática, seguimento pelo qual o organismo mantém constantes as condições internas indispensáveis para a vida do corpo humano (Mariz, 2024). Essa atuação além do intestino se deve muito aos compostos que as bactérias produzem quando aproveitam certos alimentos que consumimos (Souzedo, 2020). Acredita-se que o eixo intestino-cérebro está composto por rotas bidirecionais para comunicação, aplicando vias como o sistema nervoso parassimpático. Este eixo é composto de três centros principais: conectoma cerebral, conectoma intestinal e microbioma intestinal, além de amplas e múltiplas redes de comunicação entre eles. Imunidade, metabolismo, ciclo circadiano e comportamento são modulados pelo eixo intestino-cérebro que concedem acesso de metabólitos e neurotransmissores produzidos pelo intestino (Souzedo, 2020).

Com a rápida evolução de tecnologias de sequenciamento em massa associadas a análises bioinformáticas mais vigorosas, pode-se ter maior compreensão acerca da microbiota, seus metabólitos e os mecanismos envolvidos na sua interação com o hospedeiro (Behrens, 2021).

Dentre os metabólitos produzidos pela microbiota pode-se citar os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que são metabólitos resultantes da fermentação realizada pela microbiota intestinal e que possuem importância considerável para a fisiologia do hospedeiro. Têm como função reduzir o pH do cólon, inibindo o crescimento de bactérias patogênicas mantendo a integridade e atividade das células imunes da mucosa intestinal, mediando o metabolismo energético e regulando a inflamação, crescimento e desenvolvimento de neoplasias (Behrens, 2021). Os principais AGCC são o butirato, acetato e propionato, executando funções decorrentes da sinalização gerada a partir da ligação com receptores acoplados à proteína G (GPCR) e modulação epigenética de histona deacetilases (HDAC), enzimas que regulam a expressão gênica e a forma da cromatina. Os AGCC são absorvidos pelo epitélio intestinal e são empregados como um importante substrato energético para os colonócitos, possuindo destaque o butirato. O que não é consumido pelo epitélio intestinal é absorvido pelos capilares intestinais e migram rumo à veia porta, onde atingem o fígado (den Besten, Gijs, *et al*, 2013; Dias, 2020; Behrens, 2021).

Tendo isso, as neoplasias intestinais, como o câncer colorretal, estão entre as mais incidentes no mundo e frequentemente associadas a fatores dietéticos e microbiológicos. No ano de 2020, estimativas globais indicaram a ocorrência de mais de 1,9 milhão de novos casos de câncer colorretal, representando aproximadamente 10,0% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas mundialmente. Essa condição configurou-se como o terceiro tipo de câncer mais incidente na população geral (Sung *et al.*, 2021). É, o butirato, produzido pela fermentação de fibras pela microbiota intestinal, tem ganhado destaque por suas possíveis propriedades anticancerígenas. Compreender o papel desse metabólito pode abrir caminhos para novas estratégias terapêuticas menos invasivas e mais naturais, além de promover a integração entre nutrição, microbiota e oncologia.

1.1. Objetivo:

Este trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o potencial terapêutico do butirato frente às neoplasias intestinais, abordando seus mecanismos moleculares de ação, sua relação com a microbiota intestinal e as evidências experimentais e clínicas que fundamentam seu uso como estratégia complementar às terapias oncológicas convencionais.

2. Metodologia

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi baseado em diversos artigos utilizando como metodologia a revisão bibliográfica da narrativa para responder a seguinte pergunta: O butirato produzido

pela microbiota intestinal pode ser considerado um agente terapêutico promissor contra neoplasias intestinais?

A revisão narrativa foi conduzida entre outubro de 2024 e maio de 2025, nas bases MEDLINE, LILACS, Scielo e Google Scholar, utilizando os termos livres: 'butirato', 'neoplasia intestinal', 'tratamento com butirato'. Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol. Estudos duplicados ou sem acesso ao texto completo foram excluídos.

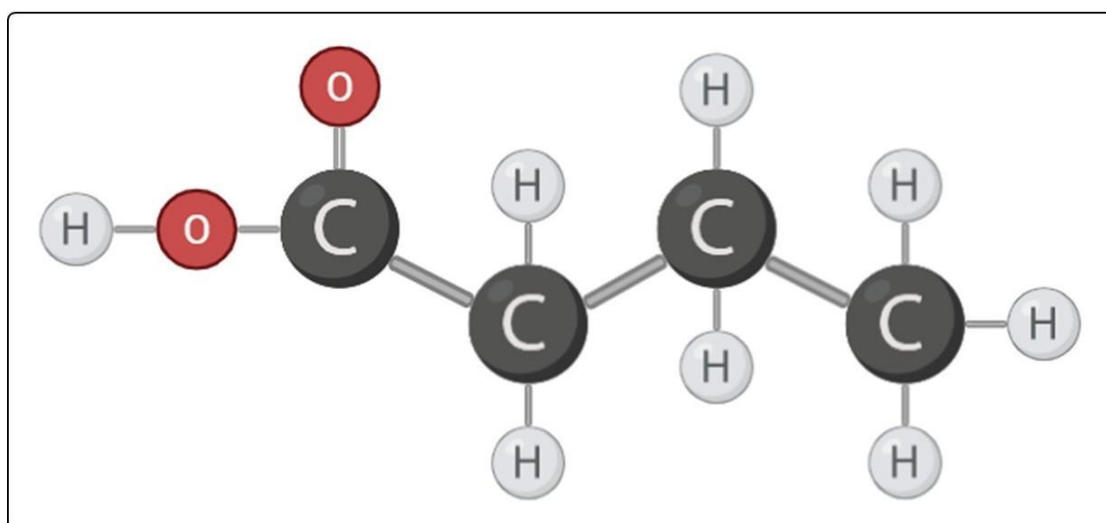
3. Revisão da Literatura

3.1. Butirato

3.1.1. Importância nos processos biológicos

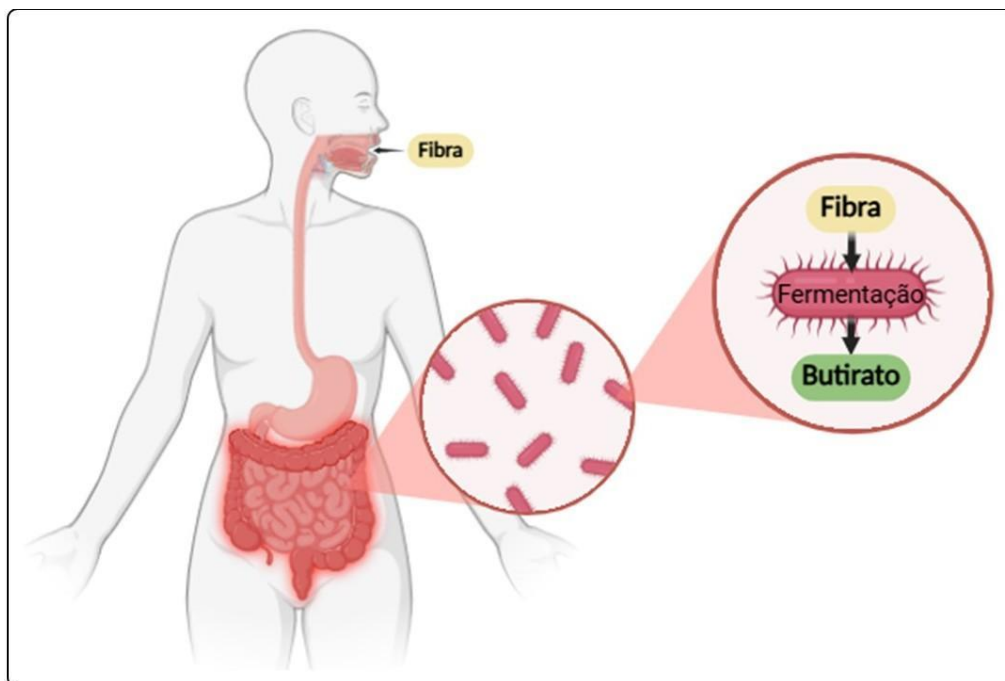
O butirato é classificado como uma molécula ativamente versátil produzida no intestino pela fermentação de fibras alimentares (figuras 1 e 2). A habilidade de gerar butirato é amplamente encontrada nas bactérias anaeróbicas Gram-positivas que residem no cólon humano. As bactérias que produzem butirato formam um grupo funcional específico. Entre elas, dois dos grupos mais relevantes parecem ser *Faecalibacterium prausnitzii*, que faz parte do agrupamento *Clostridium leptum* e *Eubacterium rectale/Roseburia spp.* Estudos recentes revelaram diversos efeitos do butirato, tanto intestinais quanto extraintestinais (Canani, 2011). Em conjunto com outros AGCC derivados da fermentação (por exemplo, acetato, propionato) e os corpos cetônicos estruturalmente relacionados (por exemplo, acetoacetato e - β -hidroxibutirato), demonstram influências em diversas disfunções, incluindo obesidade, diabetes, doenças inflamatórias (intestinais), câncer colorretal, bem como distúrbios neurológicos. Inquestionavelmente se faz entendível que o metabolismo energético do hospedeiro e as funções imunológicas têm o butirato como um regulador potente (Stilling, 2016; Behrens, 2021). No entanto, os mecanismos moleculares que mediam tais funções fisiológicas do hospedeiro não são completamente compreendidos (Sabatino *et al.*, 2005; Canani *et al.*, 2011; Di, Li, 2014; Bourassa *et al.*, 2016; Stilling, 2016). Os prováveis benefícios do butirato são reduzir a inflamação, melhorar a sensibilidade à insulina e promover a regeneração celular da parede do intestino. Pode também fornecer energia para o epitélio do cólon, promovendo a absorção de água e fortalecendo o sistema imunológico (Felizardo, 2014).

Figura 1: Estrutura Molecular do Butirato



Fonte: Autoria própria, adaptado de Sun J *et al.* (2024). Utilizando ferramentas do Biorender ®

Figura 2: Síntese do Butirato



Fonte: Autoria própria, adaptado de Canani (2011) e Sun J *et al.* (2024). Utilizando ferramentas do Biorender ®

De modo fisiológico, o butirato atinge a circulação sanguínea em concentrações μ -molares variáveis, atingindo principalmente os tecidos intestinais e adjacentes de forma significativa e principalmente benéfica, diminuindo a inflamação da mucosa e o estado oxidativo, fortificando a barreira de defesa epitelial e modulando a sensibilidade visceral e a motilidade intestinal. Além disso, um número crescente de estudos enfatizou o papel do butirato na prevenção e inibição do câncer colorretal (Hamer *et al.*, 2008; Canani *et al.*, 2011; Stilling, 2016).

De fato, o sistema gastrointestinal oferece uma interface integrada para a regulação de várias funções corporais na saúde e na doença. Surpreendentemente o butirato demonstrou interagir com praticamente todas essas funções (Hamer *et al.*, 2008; Canani *et al.*, 2011,).

3.1.2. Butirato modulando células e metabolismo

O sistema imunológico é treinado e regulado pela presença mútua de microorganismos nocivos e benéficos. Os componentes dos microorganismos como partes da parede celular, padrões moleculares associados a micróbios (MAMPs), DNA e RNA microbianos e virais e metabólitos regulam e ativam as células do sistema imune (Delves, 2024).

O butirato é atualmente reconhecido como um importante mediador nessa interação complexa entre microorganismos e o sistema imunológico do hospedeiro. Assim, o butirato e outros AGCC promovem a integridade da barreira epitelial ao regular de forma positiva e reorganizar proteínas de junção estreita que unem as células epiteliais, utilizando diversos mecanismos que parecem ser independentes entre si. (Mariadason *et al.*, 1997; Mariadason *et al.*, 1999; Bordin *et al.*, 2004; Ohata *et al.*, 2005; Peng *et al.*, 2007; Suzuki *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2009, Wang *et al.*, 2012).

Além disso, existem evidências crescentes de que o butirato possui propriedades anti-inflamatórias (Bollrath e Powrie, 2013). Com isso, foi examinado como um agente terapêutico em condições de distúrbios inflamatórios intestinais e colite (Scheppach, 1996; Di Sabatino *et al.*, 2005; Vieira *et al.*, 2012). A atividade anti-inflamatória é obtida por meio de diversos mecanismos: de forma mais

destacada, constatou-se que o butirato promove a diferenciação de células T reguladoras (Tregs) através de uma combinação de inibição de histona desacetilases (HDAC) e ativação do receptor de ácidos graxos livres (FFAR2), também conhecido como GPR43 (Furusawa *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2013).

3.1.3. Butirato como alvo terapêutico promissor no câncer, em específico, em neoplasias intestinais:

Estudos mostram a relevância do butirato no controle de neoplasias malignas, sendo que uma compreensão ampla de seu papel no câncer é fundamental para alcançar competência total no tratamento oncológico. Tendo em vista os mecanismos de ação já citados anteriormente, Sun J. *et al.* (2024) também associou a ativação dos GPCRs e a inibição de HDAC com as ações antineoplásicas do butirato. Todavia, os detalhes dos mecanismos mais detalhados ainda encontram-se não descritos. Os estudos mais atuais apenas revisaram o envolvimento do butirato na carcinogênese e seus mecanismos moleculares, com destaque especial em sua associação com a eficácia da imunoterapia (Sun J *et al.* 2024).

O butirato tem um efeito regulador extenso e ativo na saúde humana. O butirato atua como um inibidor de células tumorais, retardando seu crescimento ao influenciar as células do sistema imunológico atuarem contra este tecido. Ele desempenha uma função essencial na modulação da resposta imunológica, promovendo o desenvolvimento e a atração de células imunes, além de ajudar a manter a homeostase do sistema imunológico. O butirato também é um intermediário importante que conecta a microbiota intestinal ao sistema imunológico. Ademais, é fundamental levar em conta a concentração de butirato exposta a diferentes tipos de células imunes no organismo para prever os efeitos da resposta imunológica mediada por esse composto em condições *in vivo* (Sun J *et al.* 2024).

Os tratamentos complementares para tumores frequentemente incluem a adição de AGCC na dieta. A ingestão de fibras provoca mudanças na composição do microbioma intestinal de forma mais significativa do que outros componentes alimentares, além de elevar a quantidade de bactérias que produzem butirato. Este composto tem a capacidade de regular de maneira seletiva as bactérias presentes no intestino. A suplementação com *Clostridium butyricum* também é mencionada. *Clostridium butyricum* é uma bactéria anaeróbica reconhecida como probiótica devido à sua capacidade de produzir ácido butírico. O CBM588, um preparado vivo contendo essa bactéria, foi inicialmente descoberto por Chikaji Miyairi em 1933 a partir de fezes de indivíduos saudáveis. A combinação de CBM588 com terapias antitumorais pode levar a uma maior eficácia do tratamento como um todo. Um estudo retrospectivo demonstrou uma relação significativa e positiva entre o uso de CBM588 e a sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) que estavam sob tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs). O impacto positivo do CBM588 foi ainda mais acentuado em pacientes sob tratamento com antibióticos. Em um estudo aberto e unicêntrico, o uso do CBM588 resultou em um aumento significativo na sobrevida livre de progressão (PFS) em indivíduos com câncer renal metastático que receberam tratamento com nivolumab-ipilimumab, além de melhorar a taxa de resposta ao tratamento. O CBM588 apresenta efeitos antitumorais diretos ao estimular neutrófilos polimorfonucleares na bexiga, que liberam níveis consideráveis de ligantes que promovem a apoptose, contribuindo assim para a atividade antitumoral. Ademais, o CBM588 influencia a estrutura e a composição da microbiota intestinal, reduzindo a ocorrência de câncer colorretal em pacientes com colite. Esses resultados reforçam de maneira significativa a hipótese de que o CBM588 pode ser uma opção de tratamento segura e eficaz para doenças oncológicas (Sun J *et al.* 2024).

O papel do butirato no tratamento de doenças gastrointestinais também vem demonstrando grande notoriedade. No sistema gastrointestinal os colonócitos tem como principal função reduzir a inflamação, preservar a integridade da barreira intestinal e favorecer um microbioma equilibrado. O butirato também mostrou ter efeitos protetores em relação a diversas enfermidades intestinais, como a doença inflamatória intestinal, a doença do enxerto contra o hospedeiro no trato gastrointestinal e o câncer de cólon. Por outro lado, níveis reduzidos de butirato ou uma diminuição nos microrganismos responsáveis por sua produção estão ligados a estas doenças como um pior prognóstico de saúde. Entretanto, as iniciativas clínicas voltadas para elevar os níveis de butirato em humanos e contornar esses resultados desfavoráveis têm

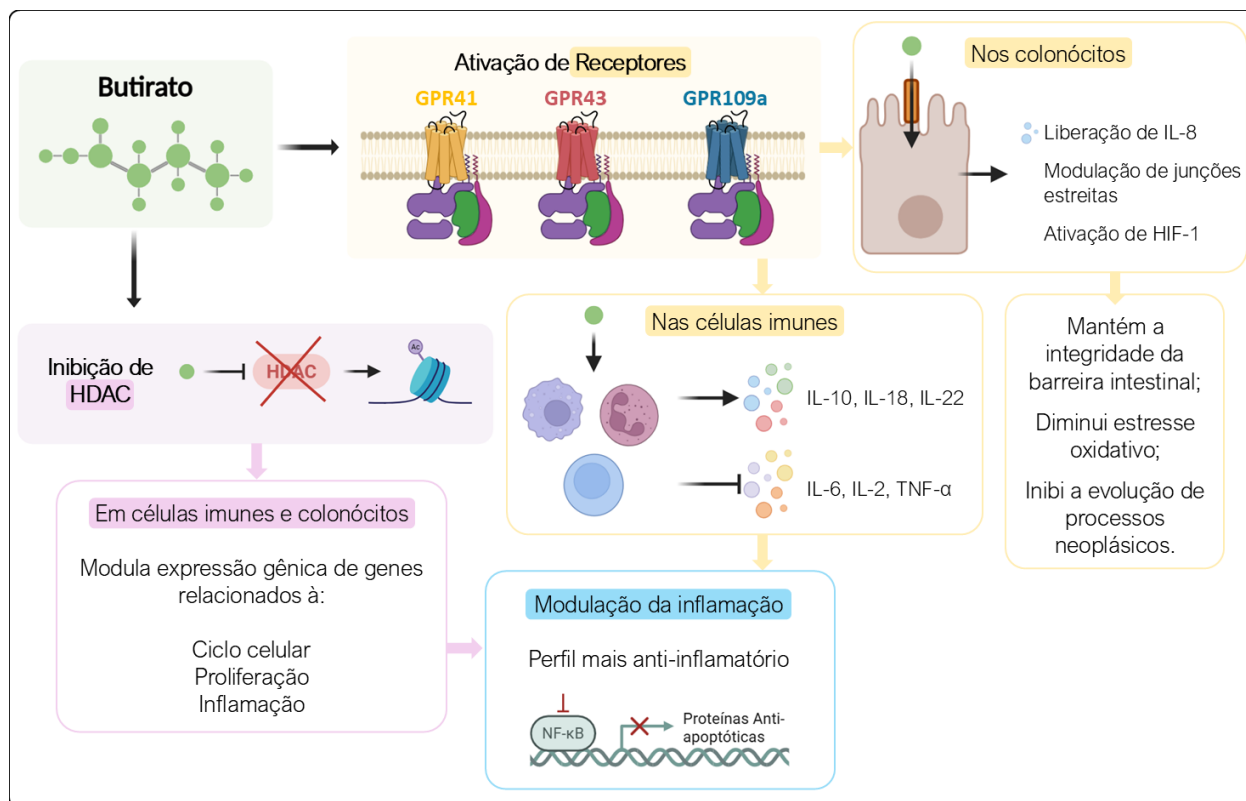
produzido resultados variados. Observa-se que os níveis de AGCC são mais elevados no lúmen intestinal, apresentando um gradiente evidente dentro do organismo. O butirato é absorvido predominantemente no epitélio do intestino, conseguindo atravessar a membrana celular dos colonócitos tanto por difusão quanto através de transportadores ativos. Além disso, o butirato favorece a saúde do cólon ao aumentar o fluxo sanguíneo para a mucosa, o que se evidencia pela dilatação das artérias de resistência e pelo incremento do fluxo sanguíneo em pacientes que passaram por ressecção de cólon e foram tratados com enemas de butirato. Este AGCC estimula a barreira intestinal ao atingir três elementos complementares: junções estreitas, a camada de muco e a produção de peptídeos antimicrobianos (Queiroz, 2005; Canani, 2011; Hodgkinson, 2023).

O butirato tem recebido destaque por seus efeitos positivos no metabolismo energético das células e na manutenção da homeostase intestinal (GUILLOTEAU *et al.*, 2010). Apesar de ser o ácido graxo de cadeia curta menos prevalente (com cerca de 60% de acetato, 25% de propionato e 15% de butirato em humanos), o butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos (JACOBI; ODLE, 2012; CHEN *et al.*, 2015). Vários estudos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, demonstraram que o butirato desempenha um papel crucial na prevenção e combate ao câncer de cólon (Segain *et al.* 2000; Hamer *et al.* 2008), possui efeitos imunomoduladores (TANAKA *et al.*, 2016; CHANG *et al.*, 2019), contribui para a redução da inflamação (LEONEL; ALVAREZ-LEITE, 2012) e ainda possui propriedades anti-ateroscleróticas (AGUILAR *et al.*, 2016).

Indícios revelam que o butirato está vinculado a processos que inibem ou diminuem a ocorrência de câncer de cólon. Vários estudos realizados com modelos animais confirmam o efeito benéfico do butirato na redução ou amenização de lesões cancerígenas, seja por meio da ingestão direta de butirato ou pelo consumo contínuo de fibras que promovem a sua produção. O butirato estimula a inibição da proliferação das células do cólon, graças à sua habilidade de induzir apoptose e a regular genes que atuam na modulação celular (Queiroz, 2005)

O butirato tem duas formas principais de atuar no organismo. Primeiro, ele bloqueia uma enzima chamada Histonas Deacetilase (HDACs) por inibição direta e competitiva no sítio ativo da enzima. Este mecanismo aumenta a acetilação das histonas, deixando o DNA mais aberto ou acessível. Essa mudança ajuda a ativar genes que atuam como supressores de tumor, induzindo apoptose destas células tumorais. Outro mecanismo citado que também é atribuído a inibição das HDAC é o aumento de produção das neurotrofinas, que protegem o cérebro e regula o humor. Pesquisas com animais que apresentaram sintomas de depressão e mania mostraram que o tratamento com butirato conseguiu reverter esses comportamentos e normalizar os níveis dessas neurotrofinas no cérebro. Além disso, o butirato também estimula certos receptores chamados GPR41, GPR43 e GPR109a. Essa ativação ajuda a controlar a resposta do corpo à inflamação e diminui a aglomeração de células do sistema imunológico. Esses efeitos são importantes para prevenir doenças inflamatórias no intestino e problemas cardiovasculares (Figura 3) (Davie JR; 2003). E ambas estas ações, promovem a diminuição do câncer de cólon, além da redução do estresse oxidativo. A regulação do processo inflamatório dada pelo butirato se dá pelo controle de substâncias inflamatórias como o TNF- α e o IL-6, e também inibição do fator NF- κ B, que está relacionado ao desenvolvimento de inflamações. Esses efeitos também modulam de forma positiva o tratamento do câncer colorretal (Figura 3) (Davie JR; 2003).

Figura 3: Simplificação dos mecanismos de ação do butirato, com enfoque em suas funções que modulam neoplasias intestinais. O butirato age por dois principais mecanismos: Inibição de HDAC – papel importante na expressão de genes supressores de tumor, diminuindo o ciclo celular e aumentando a apoptose de células tumorais; Ativação de Receptores conhecidos como FFARs (GPR41, GPR43 e GPR109a) – atuando nos colonócitos para manter a integridade da barreira intestinal, diminuindo estresse oxidativo e inibindo a evolução de processos neoplásicos, - atuando nas células do sistema imunológico aumentando a produção de interleucinas antiinflamatórias como IL-10 e IL-22, modulando assim a inflamação por inibição do fator NF- κ B.



Fonte: Autoria própria, adaptado de Davie JR (2003) e Sun *et al.* (2024). Utilizando ferramentas do Biorender ®

4. Discussão

Diante da elevada incidência global do câncer colorretal e de sua expressiva carga sobre os sistemas de saúde, torna-se essencial compreender os múltiplos fatores envolvidos em sua etiopatogênese e progressão. Nos últimos anos, tem-se destacado o papel da microbiota intestinal — um complexo ecossistema de microrganismos que habita o trato gastrointestinal — como um componente fundamental na manutenção da homeostase intestinal e na modulação de processos inflamatórios, imunológicos e metabólicos.

Entre os produtos resultantes da fermentação bacteriana de fibras dietéticas no cólon, os AGCCs têm atraído atenção especial, em particular o butirato. Esse metabólito possui propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-neoplásicas, atuando na regulação epigenética de genes, na indução de apoptose em células tumorais e na inibição da proliferação celular anormal. Evidências crescentes apontam que desequilíbrios na composição da microbiota intestinal podem comprometer a produção de butirato e favorecer o desenvolvimento de neoplasias intestinais.

Nesse contexto, a investigação do papel terapêutico do butirato, enquanto metabólito chave derivado da microbiota intestinal, representa uma abordagem promissora no enfrentamento das neoplasias intestinais. A pesquisa continua a esclarecer os mecanismos subjacentes aos benefícios do butirato para a saúde e apresentar seus benefícios clínicos à população.

Atualmente, o câncer colorretal é um dos tipos mais comuns de diagnóstico. Em 2018, foram registrados aproximadamente 1,8 milhão de novos casos no mundo, e esse número subiu para cerca de 1,93 milhão em 2020. Apesar de os tratamentos já estarem bem estabelecidos, há uma busca constante

por novas opções que sejam menos invasivas ou até não invasivas. Essas novas abordagens podem ajudar na preparação dos pacientes para a cirurgia, diminuir os efeitos colaterais dos tratamentos contra o câncer e impedir que a doença avance. Uma área que vem ganhando destaque é a modificação da microbiota intestinal que parece ter um papel importante no câncer colorretal.

Pesquisas de Kaźmierczak-Siedlecka K, *et al* (2022) têm mostrado que certos metabólitos produzidos pela microbiota podem ter um papel importante tanto na prevenção de tumores quanto no apoio ao tratamento do câncer. Nesse contexto, o uso de NaB (butirato de sódio) surge como uma estratégia promissora para quem enfrenta essa doença.

De acordo com os estudos de Kang *et al* (2023) a bactéria *R. intestinalis* protege contra a tumorigênese colorretal, por conta da produção de butirato. Este butirato age melhorando a eficácia anti-PD-1 que induz a ativação de células T CD8 +, que são ativamente atuantes contra o câncer de colorretal.

O estudo Zhou L *et al* (2018) constatou que o butirato produzido por *F. prausnitzii*, realizou efeitos anti-inflamatórios ao inibir a interleucina (IL)-6/transdutor de sinal e a via do ativador da transcrição 3, sendo comprovado que o alvo do butirato era a histona desacetilase 1 (HDAC1). O que promoveu melhora do quadro de neoplasia intestinal.

O papel do butirato na aplicação clínica no tratamento de doenças gastrointestinais, além do câncer colorretal, também vem demonstrando grande notoriedade, como na doença inflamatória intestinal, na doença do enxerto contra o hospedeiro no trato gastrointestinal. Por outro lado, níveis reduzidos de butirato ou uma diminuição nos microrganismos responsáveis por sua produção estão ligados a doenças e um pior prognóstico de saúde.

O butirato também atua a nível extraintestinal, sendo benéfico na doença de Graves e na COVID-19. Na doença de Graves, reduz a vitalidade de fibroblastos patológicos, inibe a fibrose e a adipogênese. Em modelo animal, melhora alterações histológicas orbitais e normaliza hormônios tireoidianos. Na COVID-19, protege contra infecções virais e reduz inflamação pulmonar ao modular células Th9. Esses achados abrem caminhos para novas estratégias terapêuticas em ambas as doenças (Ouyang P, 2025; Zhou, Wenchao, *et al.*, 2025).

Com isso, é notória a importância do butirato como coadjuvante terapêutico no tratamento de neoplasias intestinais, bem como em outros tipos de doenças. Dessa forma, a implementação de mecanismos de suplementação de butirato ou de suas bactérias produtoras deve ser considerada como estratégia complementar às terapias antineoplásicas convencionais. A restauração dos níveis de butirato no ambiente intestinal desponta como uma abordagem promissora no manejo de tumores. Diversas intervenções têm sido investigadas com o intuito de modular sua concentração, entre as quais se destacam a otimização da dieta, a suplementação com bactérias produtoras de butirato, a aplicação de terapias farmacológicas com efeitos antitumorais sinérgicos e o transplante de microbiota fecal (FMT) (Kang *et al*, 2023; Sun J *et al.* 2024).

Nesse contexto, a elevação da produção de butirato por meio do consumo de prebióticos de fermentação lenta, como fibras dietéticas e amido resistente, configura-se como uma alternativa eficaz, por promover um suprimento mais contínuo e fisiologicamente compatível, além de apresentar perfis de segurança favoráveis à aplicação clínica. No entanto, é importante salientar que a resposta à produção de butirato induzida pelo amido resistente varia significativamente entre os indivíduos. Assim, estratégias voltadas à restauração ou intensificação da produção endógena de butirato, via fermentação microbiana, tendem a requerer a personalização da escolha dos tipos de amido resistente, considerando a composição específica do microbioma intestinal de cada paciente.

5. Conclusão

Diante das evidências apresentadas, é possível afirmar que o butirato possui um papel central na interface entre microbiota intestinal, sistema imunológico e desenvolvimento de neoplasias intestinais, especialmente o câncer colorretal. Este ácido graxo de cadeia curta, produzido pela fermentação de fibras alimentares por bactérias comensais do cólon, demonstra potencial terapêutico significativo, tanto na prevenção quanto no combate ao câncer intestinal.

A atuação do butirato vai além de suas funções tróficas sobre os colonócitos. Ele exerce influência direta na regulação da inflamação, na manutenção da integridade da barreira intestinal e, principalmente, na modulação epigenética de células tumorais. Estudos recentes têm apontado que o butirato é capaz de inibir a proliferação celular anormal, promover a apoptose de células cancerígenas e aumentar a eficácia de tratamentos imunoterápicos. Esses efeitos antineoplásicos estão fortemente relacionados à sua capacidade de inibir histona desacetilases (HDAC) e ativar receptores acoplados à proteína G (GPCR), interferindo em vias de sinalização cruciais para o desenvolvimento tumoral.

Além disso, a suplementação de butirato tem mostrado resultados promissores como estratégia complementar no tratamento de neoplasias intestinais. O uso de microrganismos como o *Clostridium butyricum* reforça ainda mais a ideia de que a manipulação da microbiota pode se tornar uma ferramenta terapêutica relevante na oncologia gastrointestinal.

Portanto, o butirato se apresenta não apenas como um marcador metabólico da saúde intestinal, mas como um agente multifuncional com efeitos antitumorais evidentes. Apesar disso, mais estudos clínicos robustos são necessários para padronizar sua aplicação terapêutica, avaliar dosagens ideais e entender completamente seus mecanismos de ação. Ainda assim, sua relação com o câncer intestinal já é clara e promissora, abrindo caminho para abordagens inovadoras que integrem nutrição, microbiota e oncologia de maneira sinérgica e personalizada.

6. Referências

"Microbiota Intestinal: O Que é E Qual a Sua Função." *Nav.dasa.com.br*, nav.dasa.com.br/blog/microbiota-intestinal. Data de acesso: 19/12/2024

Behrens, Luiza Marques Prates. "Ácidos Graxos de Cadeia Curta E Seu Papel Na Patofisiologia Do Hospedeiro." *Lume.ufrgs.br*, 2021, lume.ufrgs.br/handle/10183/232269. Data de acesso: 19/12/2024.

BELCHEVA, Antoaneta; IRRABAL, Thergory; MARTIN, Alberto. Gut microbial metabolism and colon cancer: can manipulations of the microbiota be useful in the management of gastrointestinal health? *Bioessays*, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 403-412, 20 jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bies.201400204>.

BÔRIGO, Telma. USO DE PREBIÓTICO EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA. 2006. 128 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

Bröer S. Intestinal Amino Acid Transport and Metabolic Health. *Annu Rev Nutr*. 2023 Aug 21;43:73-99. doi: 10.1146/annurev-nutr-061121-094344. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37285555. Data de acesso: 09/01/2025.

Canani, Roberto Berni. "Potential Beneficial Effects of Butyrate in Intestinal and Extraintestinal Diseases." *World Journal of Gastroenterology*, vol. 17, no. 12, 2011, p. 1519, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070119/, <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1519>. Data de acesso: 04/02/2025

Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 Nov 30;11:615056. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056. PMID: 33329610; PMCID: PMC7734048. Data de acesso 21 de maio. 2025.

Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr*. 2003 Jul;133(7 Suppl):2485S-2493S. doi: 10.1093/jn/133.7.2485S. PMID: 12840228.

Delves, Peter J. "Considerações Gerais Sobre O Sistema Imunológico." *Manual MSD Versão Saúde Para a Família*, Manuais MSD, 8 Feb. 2024, www.msmanuals.com/pt/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/biologia-do-sistema-imunol%C3%B3gico/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-o-sistema-imunol%C3%B3gico#Linha-de-defesa_v778495_pt. Data de acesso: 05/02/2025

den Besten, Gijs, et al. "The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Host Energy Metabolism." *Journal of Lipid Research*, vol. 54, no. 9, 2 July 2013, pp. 2325–2340, <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>. Data de acesso: 03/02/2025

Dias, Melissa Tainan Silva . Efeitos Do Butirato de Sódio Sobre a Disfunção Endotelial Causada Por Lisofosfatidilcolina (LPC). 2020. https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/36679/1/disserta%C3%A7%C3%A3o_butiratodesodio.pdf Data de acesso: 18/02/2025

Disner, Elton, and SBCO. "A Escolha Da Cirurgia Entre Os Tratamentos Para Câncer Colorretal • SBCO." SBCO, 17 Mar. 2022, sbco.org.br/cirurgia-para-cancer-colorretal/.

FELIZARDO, Raphael José Ferreira et al. Butirato, produto da fermentação da bactéria, atenua lesão e progressão da glomeruloesclerose focal e segmental experimental. 2014, Anais.. São Paulo: ICB- Departamento de Fisiologia e Biofísica, 2014. . Acesso em: 05 fev. 2025.

Gil Vazquez, Ester, et al. "Dynamic and Adaptive Cancer Stem Cell Population Admixture in Colorectal Neoplasia." *Cell Stem Cell*, vol. 29, no. 8, Aug. 2022, pp. 1213-1228.e8,

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9592560/, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.008>. Data de acesso 05 de maio. 2025.

Hodgkinson, Kendra M, et al. "Butyrate's Role in Human Health and the Current Progress towards Its Clinical Application to Treat Gastrointestinal Disease." *Clinical Nutrition*, vol. 42, no. 2, 1 Feb. 2023, pp. 61–75, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.024>. Acesso em: 17/02/2025

Kang X, Liu C, Ding Y, Ni Y, Ji F, Lau HCH, Jiang L, Sung JJ, Wong SH, Yu J. Roseburia intestinalis generated butyrate boosts anti-PD-1 efficacy in colorectal cancer by activating cytotoxic CD8+ T cells. *Gut*. 2023 Nov;72(11):2112-2122. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330291. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37491158; PMCID: PMC10579466.

Kaźmierczak-Siedlecka K, Marano L, Merola E, Roviello F, Połom K. Sodium butyrate in both prevention and supportive treatment of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct 26;12:1023806. doi: 10.3389/fcimb.2022.1023806. PMID: 36389140; PMCID: PMC9643746. Data de acesso 20 de maio. 2025.

Kendra Hodgkinson, Faiha El Abbar, Peter Dobranowski, Juliana Manoogian, James Butcher, Daniel Figeys, David Mack, Alain Stintzi, Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease, *Clinical Nutrition*, Volume 42, Issue 2, 2023, Pages 61-75. Data de acesso: 17/03/2025

Manzo, Veronica E., and Ami S. Bhatt. "The Human Microbiome in Hematopoiesis and Hematologic Disorders." *Blood*, vol. 126, no. 3, 16 July 2015, pp. 311–318, <https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-574392>. Data de acesso: 19/12/2024

Mariz, Fabiana que, O. "O Que a Ciência Já Sabe Sobre a Conexão Cérebro E Intestino?" *Jornal Da USP*, 14 Nov. 2024, jornal.usp.br/ciencias/o-que-a-ciencia-ja-sabe-sobre-a-conexao-cerebro-e-intestino/. Accessed 9 Jan. 2025. Data de acesso: 09/01/2025

Ouyang P, Qi J, Tong B, Li Y, Cao J, Wang L, Niu T, Qi X. Butyrate Ameliorates Graves' Orbitopathy Through Regulating Orbital Fibroblast Phenotypes and Gut Microbiota. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 3;66(3):5. doi: 10.1167/iovs.66.3.5. PMID: 40035727; PMCID: PMC11892527. Data de acesso: 25/03/2025

Pinho, M. de S. L.. (2009). Célula tronco tumoral: novo conceito em carcinogênese colorretal. *Revista Brasileira De Coloproctologia*, 29(1), 120–124. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802009000100018>. Data de acesso 13 de maio. 2025.

Pinho, Mauro de Souza Leite. "Célula Tronco Tumoral: Novo Conceito Em Carcinogênese Colorretal." *Revista Brasileira de Coloproctologia*, vol. 29, no. 1, Mar. 2009, pp. 120–124, <https://doi.org/10.1590/s0101-98802009000100018>. Accessed 11 May 2023.

Queiroz,Isabela Campelo de, M.S., Universidade Federal de Viçosa, Abril de 2005. Uso do butirato em Cancer de Colon. file:///C:/Users/Amard/Downloads/Isabela-Queiroz.pdf. Data de acesso: 17/02/2025

Souzedo, Flávia Bellesia, et al. "O Eixo Intestino-Cérebro E Sintomas Depressivos: Uma Revisão Sistemática Dos Ensaios Clínicos Randomizados Com Probióticos." *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, vol. 69, no. 4, 4 Dec. 2020, pp. 269–276, www.scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?lang=pt#, <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000285>. Data de acesso: 09/01/2025

Sun J, Chen S, Zang D, Sun H, Sun Y, Chen J. Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review). *Int J Oncol*. 2024 Apr;64(4):44. doi: 10.3892/ijo.2024.5632. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38426581; PMCID: PMC10919761.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*, [S.L.], v. 71, n. 3, p. 209-249, 4 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.

Wang J, Zhu N, Su X, Gao Y, Yang R. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023 Mar 2;12(5):793. doi: 10.3390/cells12050793. PMID: 36899929; PMCID: PMC10000530. Data de acesso: 09/01/2025

Zhang M, Wang Y, Zhao X, Liu C, Wang B, Zhou J. Mechanistic basis and preliminary practice of butyric acid and butyrate sodium to mitigate gut inflammatory diseases: a comprehensive review. *Nutr Res*. 2021 Nov;95:1-18. doi: 10.1016/j.nutres.2021.08.007. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34757305. Data de acesso: 16 Abril. 2025.

Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. *Faecalibacterium prausnitzii* Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Aug 16;24(9):1926-1940. doi: 10.1093/ibd/izy182. PMID: 29796620.

Zhou, Lixing, et al. "Faecalibacterium Prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1." *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 24, no. 9, 16 Aug. 2018, pp. 1926–1940, academic.oup.com/ibdjournal/article/24/9/1926/5001757, <https://doi.org/10.1093/ibd/izy182>. Data de acesso 20 de maio. 2025.

Zhou, Wenchao, et al. "Identification and Mechanism Analysis of Biomarkers Related to Butyrate Metabolism in COVID-19 Patients." *Annals of Medicine*, vol. 57, no. 1, 12 Mar. 2025, [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11905318/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11905318/), <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2477301>. Data de acesso: 25 Mar. 2025.