
ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA E DOENÇAS COLORRETAIS

FÁBIO GUILHERME CASERTA M. DE CAMPOS - TSBCP
ANGELITA HABR-GAMA - TSBCP
CAIO PLOPPER
RICARDO M. TERRA
DAN LINETZKY WAITZBERG

CAMPOS FG, HABR-GAMA A, PLOPPER C, TERRA RM & WAITZBERG DL - Ácidos graxos de cadeia curta e doenças colorretais. *Rev bras Coloproct*, 1999; 19(1): 11-16

RESUMO: O cólon humano contribui de maneira importante para a fermentação de polissacárides não absorvidos, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Este artigo analisa a importância fisiológica dos AGCC para os colonócitos e as perspectivas de sua utilização clínica no tratamento das doenças colorretais. Diversos efeitos benéficos são atribuídos ao processo de fermentação e à subsequente produção de AGCC, como a contribuição às necessidades energéticas, à manutenção da integridade e função da mucosa colônica e implicações no metabolismo nitrogenado, de lípidos e glicídios. Além disso, diversas afecções colorretais têm sido relacionadas à deficiência de AGCC, como a colite por desuso, colite ulcerativa, boosite pós-proctocolectomia com anastomose íleo-anal e câncer colorretal. Por este motivo, o fornecimento de AGCC diretamente à mucosa intestinal ou por via intravenosa tem sido preconizado em diversas condições clínicas.

UNITERMOS: nutrição; ácidos graxos de cadeia curta; doenças colorretais

Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são ácidos graxos orgânicos com um a seis carbonos que constituem os principais ânions do conteúdo colônico (60 a 150 mmol/litro). Noventa a 95% dos AGCC formados são o acetato (2C), propionato (3C) e butirato (4C), que são produzidos numa razão molar relativamente constante de 60: 25: 15, respectivamente. Os restantes 5 a 10% são representados pelo isobutirato, valerato, isovalerato e caproato⁽¹⁾.

Os AGCC são formados a partir da degradação bacteriana de carboidratos e proteínas da dieta^(2,3). Os principais substratos fermentáveis do cólon são o amido e fibras da dieta, mas outros açúcares (arabinose, xilose, manose e rhamnose) e muco secretado pela mucosa são também fermentados a AGCC. Uma vez formados, estes são rapidamente absorvidos no jejuno, íleo, cólon e reto⁽⁴⁾.

Historicamente, coube a Brieger em 1878 a primeira observação da presença de AGCC em fezes humanas e em 1912 Bahrdr sugeriu que esses ácidos pudessem ter alguma

influência na absorção intestinal. Em 1929, Grove demonstrou a relação entre dieta e a presença de AGCC na luz do cólon. Entretanto, somente no final do século estabeleceu-se definitivamente a relação entre falta de AGCC e diarreia⁽⁵⁾ e se realizaram estudos clínicos sobre absorção e metabolismo envolvendo AGCC⁽⁶⁾. Esses estudos concluíram que a deficiência leve de AGCC determina inicialmente alterações funcionais (diminuição da absorção) que podem progredir para alterações morfológicas (hipoplasia) quando esta deficiência é mais intensa ou prolongada.

Atualmente se reconhece que os AGCC exercem papel fundamental na fisiologia normal do cólon, onde constituem a principal fonte de energia para o enterócito, estimulam a proliferação celular do epitélio, o fluxo sanguíneo visceral e aumentam a absorção de água e sódio da luz^(7,8).

Este artigo abordará alguns aspectos da fermentação bacteriana, com especial ênfase para a geração de AGCC e seus principais efeitos sobre o cólon. Discutiremos, ainda, as perspectivas de utilização clínica dos AGCC no tratamento de algumas afecções colorretais.

Significado clínico da fermentação bacteriana

A mucosa intestinal possui uma característica especial que é a de receber nutrientes do lúmen e dos vasos sanguíneos. Estudos bioquímicos e experimentais confirmaram que a glutamina é o principal combustível oxidativo do enterócito⁽⁹⁻¹³⁾. Quando o suprimento luminal diminui, a vasculatura supra esta deficiência por meio de catabolismo muscular e cetogênese hepática.

Por outro lado, as células epiteliais colônicas (colonócitos) são supridas de maneira diferente. Os AGCC derivados da fermentação bacteriana são a principal fonte de energia, totalizando 70% de todas as necessidades⁽¹⁴⁾. Ao contrário do que ocorre no delgado, a falta deste suprimento luminal é compensado de maneira insuficiente pelos corpos cetônicos presentes nos vasos sanguíneos.

Esses dados mostram que a deficiência de suplementação energética para colonócitos e enterócitos ocorre de maneira diferente, com maiores repercussões para colonócitos, uma vez que a reposição sistêmica de AGCC é menos eficiente e menos abundante⁽¹⁴⁾.

Os AGCC exercem efeitos tróficos sobre o intestino delgado e intestino grosso^(15, 16). Embora sua concentração no íleo terminal seja pequena e o suporte energético aos enterócitos seja de pequena monta^(2, 17), descreveu-se que os AGCC determinam aumento da atividade contrátil neste segmento, colaborando para a prevenção funcional de refluxo na válvula íleocecal⁽¹⁸⁾.

No cólon, os efeitos tróficos se dão por contato direto dos ácidos com a mucosa colônica, ao contrário do que ocorre no delgado onde o trofismo ocorre por mediação sistêmica via sistema nervoso autônomo e gastrina⁽¹⁹⁾. Os mecanismos de trofismo colônico ocorrem por aumento da oxigenação energética, estímulo do fluxo na microcirculação sanguínea por dilatação das artérias de resistência, produção de hormônios entero-tróficos e estímulo do sistema nervoso entérico^(15, 20, 21).

Esse trofismo, ao contrário do que se pensava inicialmente, não se limita à mucosa e ocorre de maneira transmural. Na mucosa ocorre aumento da proliferação celular e da área de superfície; AGCC podem também servir como fonte de energia a células da submucosa e da lâmina própria. Os estudos *in vitro* e *in vivo* sobre o estímulo da microcirculação^(20, 21) mostram que o aumento do fluxo sanguíneo na parede do cólon atrófico facilita e promove crescimento em todas as camadas da parede intestinal.

As modificações estruturais descritas como aumento do peso da mucosa, da superfície absorptiva, da diferenciação celular e da produção de hidroxiprolina explicam os estímulos funcionais de importância capital na fisiologia colônica, como diminuição da translocação bacteriana, adaptação intestinal na síndrome de intestino curto, estímulo da cicatrização e aumento da resistência de anastomoses já descritas^(19, 22).

A fermentação bacteriana tem, portanto, significado clínico e efeitos metabólicos importantes na fisiologia colônica. Discutiremos, agora, o seu papel na suplementação energética, na promoção de transporte hidroeletrólítico, no metabolismo de nitrogênio, carboidratos e lípidos, efeitos antibacterianos e efeitos sobre células neoplásicas.

Suplementação energética

A carga fermentável que chega ao cólon diariamente varia de 30 gramas (20 g de fibras/10g de amido) a 80 gramas (40 g de fibras/40 g de amido) dependendo da quantidade e tipo de carboidratos na dieta. Esta carga produz, através da fermentação bacteriana, 300 a 800 mmol de AGCC nas fezes, capazes de formar 90 a 240 kcal, que representam 5 a 10% das necessidades energéticas totais do organismo⁽⁴⁾.

Este fato poderá ser relevante em estados de malabsorção como síndromes de intestino curto, "bypass" intestinal, situações em que as calorias produzidas a partir dos AGCC podem representar importante fonte calórica nesses pacientes⁽²³⁾.

Especificamente em relação ao cólon, os AGCC constituem fonte fundamental de substrato energético, sendo que o butirato é reconhecido como a principal fonte de energia ao colonócito^(24, 25). Em ordem de importância, os colonócitos metabolizam preferencialmente o butirato, propionato, acetato, glutamina e glicose⁽³⁾. Royall et al.⁽⁴⁾ demonstraram que o

butirato exerce efeito inibitório sobre a oxidação de outros AGCC.

Absorção e metabolismo

A fermentação bacteriana produz AGCC que são absorvidos primariamente por difusão passiva do ácido não ionizado e também por um transportador de membrana⁽¹⁾. Uma vez absorvidos, os AGCC promovem absorção de sódio, potássio, água e aumento na concentração luminal de bicarbonato, já tendo sido demonstrado seu papel preventivo na prevenção de diarreia devido a seus efeitos anti-secretórios⁽²⁵⁾. Estes eventos parecem ocorrer pelo mecanismo descrito por Binder e Mehta em 1989⁽²⁶⁾, ilustrado na Fig. 1.

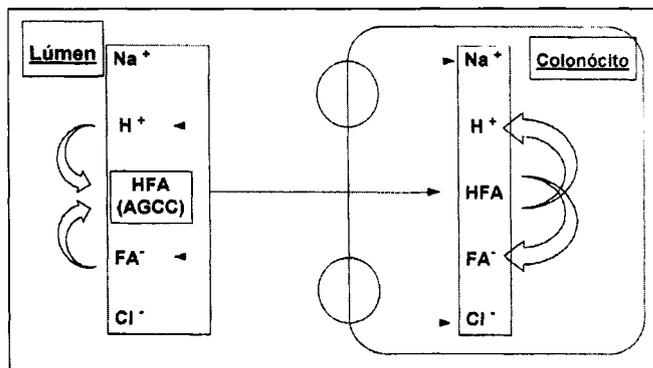


Fig. 1 - Modelo proposto de absorção celular de AGCC (FA) com estimulação da absorção de sódio (Na) e cloro (Cl).

Após absorção, os AGCC são ionizados a hidrogênio (H^+) e ácidos graxos (FA^-), sendo o primeiro trocado por sódio (Na^+) e os segundos (particularmente butirato) por cloreto (Cl^-). Os ácidos graxos são ainda metabolizados a bicarbonato (HCO_3^-) na célula que também é trocado por cloro. Assim, o efeito final é absorção de sódio e cloro e secreção de bicarbonato.

Este dado é de importância particular em pacientes em regime de nutrição enteral prolongada ou no manuseio da síndrome do intestino curto, onde pode haver perdas fecais consideráveis de água e sódio⁽⁷⁾. Bowling et al.⁽²⁷⁾ revelaram que a infusão direta de AGCC no ceco reverte a secreção fluida observada durante nutrição enteral. Ramakrishna e Mathan⁽²⁸⁾ reportaram que o suprimento luminal de AGCC restaurou a absorção aquosa basal em pacientes com diarreia aquosa. Nightingale et al.⁽²⁹⁾ demonstraram que pacientes com intestino curto e cólon preservado tinham menor necessidade de reposição endovenosa de eletrólitos e calorías do que pacientes sem o cólon, e que a formação de AGCC a partir de carboidratos não digeridos pode suprir 500 kcal por dia em pacientes com intestino curto.

Desta maneira, o cólon e a produção de AGCC podem ter importância capital em pacientes com ressecções intestinais extensas, uma vez que as concentrações de AGCC não se alteram até que uma extensão superior a 80% do cólon seja ressecada⁽⁸⁾. Neste estudo, demonstrou-se que os níveis de AGCC eram iguais aos normais em pacientes com colectomias segmentares, só diminuindo em pacientes com anastomose íleo-retal ou íleo-

anal que eram ainda muito superiores aos níveis observados em pacientes com ileostomias. Estudos similares sobre o impacto de cirurgias colônicas sobre a concentração de AGCC fecais obtiveram resultados semelhantes⁽³⁰⁾.

Em relação ao metabolismo nitrogenado, os AGCC diminuem a absorção de amônia (pela diminuição do pH), efeito que poderá ter implicações importantes em pacientes com encefalopatia hepática e insuficiência renal. Os AGCC também estimulam a absorção de vitamina K e magnésio pela acidificação do ambiente luminal. A adição de fibras fermentáveis à dieta diminui a glicemia e a necessidade de insulina em diabéticos, por mecanismos relacionados a metabólitos do AGCC. Outros efeitos descritos incluem diminuição do colesterol sérico (propionato) e propriedades antibacterianas, prevenindo o estabelecimento de bactérias patogênicas como espécies de salmonela⁽⁴⁾.

Afecções colorretais associadas à falta de AGCC

A literatura já documentou diversas doenças e condições clínicas cuja etiologia possa estar relacionada à falta de AGCC ou cujo tratamento possa ser implementado pela sua administração. Em Coloproctologia, diversos estudos populacionais relacionam o menor consumo de fibras e a incidência aumentada de doenças intestinais, como apendicite, câncer, doença diverticular, retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

Recentemente Segal et al.⁽³¹⁾ publicaram um interessante estudo em que observaram que a concentração fecal de AGCC em negros africanos era de 142 mmol/kg de fezes, contra 69 mmol/kg de fezes em brancos africanos, quando se sabe que o consumo de fibras é significativamente maior entre os negros, chegando a 30-40 gramas/dia.

Regeneração da mucosa colônica e colite por desuso

Uma alteração que tem sido intensamente estudada diz respeito aos efeitos tróficos dos AGCC na regeneração da mucosa colônica em diversas condições clínicas (Tabela 1).

Tabela 1 - Efeitos dos AGCC sobre a regeneração da mucosa colônica.

Situação clínica	Tratamento	Efeito	Autores	ano
colite experimental	pectina	cicatrização histológica	Rolandelli,	85
anastomose	pectina	acelera cicatrização	Rolandelli,	86
anastomose	pectina	aumento pressão ruptura	Rolandelli,	86
anastomose	pectina	reduz colagenólise	Rolandelli,	87
s.i.c. clínica	AGCC - NPT	previne atrofia mucosa	Goldstein,	85
s.i.c. experimental	AGCC - ED	adaptação intestinal	Koruda,	86
nutrição prolongada	CHO	evita atrofia mucosa	Settle,	88
sépsis experimental	AGCC	previne transloc. bacteriana	Alverdy,	90
colite desuso	AGCC	melhora endoscópica	Mortensen,	91
obstrução intestinal	AGCC	aum. pressão ruptura anast.	A. Nascimento,	95

NPT- nutrição parenteral total; ED - dieta elementar, SIC - síndrome do intestino curto; CHO - carboidratos; AGCC - ácidos graxos de cadeia curta.

Estudos experimentais de Rolandelli e colaboradores⁽³²⁻³⁵⁾ mostraram que o fornecimento direto de AGCC à mucosa, ou usando pectina como precursor, ou por via parenteral, promove cicatrização histológica de colite experimental, aumento da pressão de ruptura de anastomoses e redução da colagenólise. Resultados semelhantes foram observados por Aguilar-Nascimento⁽³⁸⁾ em obstrução intestinal experimental, onde lavagens intestinais com solução contendo AGCC promoveram aumento da pressão de ruptura e da concentração de hidroxí-prolina em anastomoses.

Diversas publicações enfocaram a efetividade dos AGCC na manutenção da integridade intestinal. Friedel e Levine⁽³⁷⁾ demonstraram que a infusão intracolônica de AGCC determinava alterações estruturais com aumento do peso da mucosa e da quantidade de DNA. Observou-se, também, que a adição de AGCC a soluções de Nutrição Parenteral Total (NPT) ou Dietas Elementares em situações de síndrome do intestino curto (clínica e experimental) previne a atrofia da mucosa e promove adaptação funcional intestinal^(17, 38). Este mesmo efeito foi também demonstrado durante nutrição parenteral prolongada, com inibição da atrofia associada à NPT. Outros estudos mostraram a possibilidade de prevenção de transformação bacteriana em sépsis experimental⁽³⁹⁾ e a regressão do processo inflamatório em pacientes com intestino desfuncionalizado^(21, 40).

A colite por desuso é uma das condições em que o papel dos AGCC na sua etiologia e tratamento tem sido mais estudado. Esta colite compreende uma condição inflamatória intestinal não específica conseqüente à desfuncionalização de um segmento colônico ou retal, freqüentemente observado na prática clínica após operações de Hartmann. Neste tipo de procedimento, resseca-se segmento sigmóide retal, cria-se colostomia terminal proximal e o reto é sepultado em fundo cego, ficando fora do trânsito intestinal.

Este tipo de "bypass" colônico exclui o reto do trânsito, impedindo-o de receber nutrientes do lúmen, o que provoca inflamação na maioria dos pacientes, muitas vezes assintomática. Embora a descrição pioneira da colite por desuso tenha sido feita em 1981, coube a Harig et al.⁽⁴⁰⁾ em 1989 correlacionar a falta de AGCC ao desencadeamento do processo inflamatório. A demonstração de que este tipo de colite pode ser revertida pela instilação de AGCC no segmento excluído deu grande suporte ao conceito de que os AGCC seriam nutrientes obrigatórios ao cólon humano.

É freqüentemente assintomática. Clinicamente os sintomas mais comuns são dor retal, sangramento e mucorréia. Do ponto de vista endoscópico, pode-se observar eritema, sangramento, nodularidade, ulceração aftóide e involução retal (35%). Histologicamente aparecem infiltrado inflamatório agudo e crônico, erosões, abscessos crípticos e hiperplasia linfóide folicular, alterações não patognomônicas mais freqüentemente confinadas à mucosa ou por vezes transmurais^(41, 42).

Diversos estudos da literatura já forneceram fortes evidências de que a deficiência de AGCC no lúmen constitui a causa da colite. Esses estudos demonstraram regressão das alterações clínicas e endoscópicas após

reconstrução do trânsito intestinal⁽⁴⁵⁾ após tratamento tópico do reto desfuncionalizado com AGCC^(21, 44, 45).

Numa porcentagem pequena de pacientes com sintomas significativos o simples fechamento da colostomia resolve a colite. Entretanto, pacientes sintomáticos com estoma definitivo ou que não sejam candidatos ao fechamento imediato, podem se beneficiar com irrigações locais de soluções contendo AGCC (concentração total de 150 mmol), tratamento que deve ser feito com duas aplicações diárias por duas a quatro semanas. O tratamento com esteróides por via oral ou por enemas não tem se mostrado tão efetivo na prática diária.

Retocolite ulcerativa

Os dados referentes ao papel dos AGCC no desenvolvimento e/ou tratamento da Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) são contraditórios. Roediger^(46, 47) foi quem primeiro observou uma diminuição da oxidação de butirato em pacientes portadores desta afecção, sugerindo, inclusive, que níveis elevados de butirato se correlacionam com atividade da inflamação⁽⁴⁸⁾ e que fatores do lúmen impediriam sua oxidação⁽⁴⁹⁾. Esses achados plantaram a idéia de que a RCUI poderia ser causada pela falta de AGCC⁽⁴⁶⁾.

Por este motivo, estudou-se também a utilização de AGCC no tratamento da colite ulcerativa, acumulando evidências positivas sobre as perspectivas do uso tópico e sugerindo que os AGCC poderiam ser uma alternativa importante no tratamento das colites distais refratárias^(7, 50, 51).

Entretanto, tais achados foram parcialmente contestados em trabalhos posteriores em que não se demonstrou alteração da concentração de butirato em RCUI leve ou intensa⁽⁸⁾, ou mesmo níveis baixos de butirato em RCUI com atividade moderada e intensa⁽⁵²⁾. Treem et al.⁽⁵³⁾ observaram que a concentração total de AGCC estava diminuída em pacientes pediátricos com RCUI moderada ou severa, enquanto o butirato estava elevado na RCUI quiescente ou leve.

Os conhecimentos relativos aos níveis de AGCC e especialmente butirato em pacientes com RCUI são, portanto, confusos e novos estudos são necessários para descobrir o papel dos AGCC na etiologia e tratamento da RCUI.

Bolsite pós-anastomose íleo-anal com bolsa ileal

A realização de proctocolectomia com anastomose íleo-anal e confecção de bolsa ileal (IPAA) passou a ser, nos últimos anos, o tratamento de escolha em muitos pacientes portadores de RCUI e polipose adenomatosa familiar (PAF)⁽⁵⁴⁾. A feitura da bolsa propõe um reservatório para o conteúdo intestinal, mantendo parcialmente a continência do indivíduo e evitando a necessidade de uma ileostomia definitiva com suas conseqüências clínicas, psicológicas e sociais associadas.

A complicação mais freqüente após IPAA é uma inflamação não específica do reservatório ileal, denominada "bolsite", que eventualmente determina a necessidade de sua retirada e a confecção de uma ileostomia. Sua etiologia é bastante controversa, já tendo sido aventadas causas

infeciosas, imunológicas, estase fecal, recorrência da RCUI, doença de Crohn e isquemia mucosa⁽⁵⁵⁾.

A ocorrência de estase fecal com conseqüente modificação do conteúdo luminal tem sido uma das causas mais estudadas, já tendo sido documentadas alterações bacterianas, dos ácidos biliares e deficiência de AGCC^(2, 56-58).

Sandborn et al.⁽⁵⁸⁾ demonstraram que os AGCC estão presentes no efluente das bolsas ileais, em concentração semelhante em pacientes com ou sem bolsite. Essas concentrações são, entretanto, superiores àquelas de pacientes ileostomizados.

Por outro lado, outros encontraram níveis fecais de AGCC mais baixos em pacientes com bolsite do que naqueles sem processo inflamatório^(56, 59), situação similar à que ocorre na colite ulcerativa ativa⁽⁷⁾. Sagar et al.⁽⁵⁹⁾ observaram, inclusive, que o tratamento da bolsite com metronidazol restituiu as concentrações de AGCC no efluente.

Possivelmente, as discrepâncias desses resultados da literatura podem ser explicadas por diferenças na coleta das amostras (amostra única x coleta de 24 horas), na população estudada (bolsite aguda x crônica) e na produção de AGCC (quantidade de bactérias e dietas diferentes).

Sugere-se que as bolsites tenham uma etiologia comum com a RCUI, e a recidiva de RCUI foi proposta como uma das causas de bolsite⁽⁶⁰⁾. RCUI ativa é caracterizada por concentrações fecais baixas de AGCC e diminuição da oxidação de butirato^(46, 52). Por esses dados, alguns⁽⁵⁶⁾ acreditam que o processo inflamatório nas bolsites e na RCUI se iniciem por uma diminuição na formação de bactérias e no metabolismo de AGCC na mucosa. Sugerem que se estabelece um círculo vicioso em que a diarreia conseqüente à bolsite diminui o tempo de fermentação, dilui os carboidratos disponíveis na bolsa e, conseqüentemente, reduz a formação de AGCC. Essa sucessão de eventos culminaria com menor absorção de água e sódio e maior volume de diarreia.

Demonstrou-se também que o número diário de evacuações tem relação inversa com a concentração fecal de AGCC, e que a infusão de AGCC por enemas não tem influência sobre a amplitude e duração das contrações fásicas e não determina resposta contrátil na bolsa ileal, ao contrário do que ocorre no íleo terminal íntegro^(2, 18). Se esta resposta tivesse se mantido após a IPAA, os AGCC presentes na bolsa induziriam contrações do íleo e teriam um efeito adverso na continência fecal, o que não ocorre.

A criação da bolsa ileal corresponde a um "neorreto", que se modifica posteriormente por um processo de metaplasia colônica e favorece transformações histológicas e o desenvolvimento de um ambiente luminal semelhante ao cólon⁽⁶²⁾. Entretanto, ainda não se conhece a exata contribuição dos AGCC para a nutrição do epitélio da bolsa, embora já se tenha correlacionado atrofia vilosa na bolsa com níveis baixos de ácido butírico no efluente⁽⁵⁷⁾.

Em um interessante estudo clínico⁽⁶³⁾, observou-se que o tratamento com AGCC não determina efeitos marcantes na freqüência das evacuações, aparência endoscópica e histológica de pacientes portadores de bolsa ileal. Contudo, a proliferação celular estava reduzida em pacientes com RCUI que já haviam

fechado a ileostomia, não ocorrendo esta alteração naqueles que ainda permaneciam com a ileostomia e em todos os pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF).

A redução na atividade proliferativa observada neste estudo sugere que a utilização de AGCC nesses pacientes com RCUI pode ser benéfica, uma vez que o aumento da atividade proliferativa tem sido correlacionada com um maior risco de desenvolver câncer colorretal, tanto em RCUI como na PAF⁽⁶⁰⁾. Este mesmo risco pode existir nos pacientes jovens com o processo de "colonização" que ocorre nas bolsas ileais ao longo do tempo.

Pelos dados disponíveis até o momento, a associação causa-efeito entre níveis baixos de AGCC, diminuição da absorção e aumento do número de evacuações ainda permanece especulativa, e a relação entre AGCC e bolsites merecem novos estudos controlados para sua melhor compreensão.

Câncer colorretal

Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que uma dieta pobre em gorduras e rica em fibras exerça um papel protetor contra o desenvolvimento do câncer colorretal. Os mecanismos de proteção determinados pelas fibras se dão por efeitos sobre a fisiologia intestinal - aumento do trânsito intestinal, do bolo fecal e diluição dos constituintes fecais - e sobre o ambiente intestinal - modificação da microflora, alteração do metabolismo dos sais biliares, da adsorção de carcinógenos, diminuição do pH colônico e aumento da concentração fecal e colônica de AGCC.

Há muitas evidências de que o butirato regule a diferenciação celular. Em pacientes com pólipos adenomatosos ou câncer a relação entre a concentração fecal de butirato/AGCC totais está diminuída em relação a indivíduos normais⁽⁶⁴⁾. Demonstrou-se, também, que indivíduos portadores de adenomas têm menor absorção de polissacarídeos⁽⁶⁵⁾. Além disso, o butirato exerce *in vitro* ação supressora na proliferação celular, inibe a síntese de DNA, regula a diferenciação terminal de células neoplásicas cultivadas e tem efeito modulador na estrutura primária da cromatina^(7, 66, 67). Ainda mais, pacientes com segmento intestinal excluído do trânsito intestinal têm maior chance de desenvolver câncer^(42, 68).

Por todos esses motivos, dietas com moderada quantidade de fibras podem ter efeitos protetores influenciando na proliferação celular, diferenciação e carcinogênese.

Considerações finais

O exato papel dos AGCC na etiologia e no tratamento das doenças colorretais ainda está por ser determinado. Entretanto, tendo em vista os dados desta vasta revisão da literatura sobre o assunto, podemos inferir que há perspectivas de sua utilização profilática ou terapêutica nas seguintes condições clínicas:

- Colite por desuso
- Síndrome do intestino curto
- Proteção de anastomoses colorretais
- Bolsite pós-IPAA
- Colite ulcerativa refratária
- Prevenção de atrofia mucosa em NPT

- Prevenção de câncer colorretal
- Prevenção de translocação bacteriana
- Estados de malabsorção

CAMPOS FG, HABR-GAMA A, PLOPPER C, TERRA RM & WAITZBERG DL - Short-chain fatty acids and colorectal diseases.

SUMMARY: The human colon has an important contribution to the fermentation of non-absorbable polysaccharides which produces short-chain fatty acids (SCFA). This paper analyzes the physiological role of SCFA to the colonocytes and the perspectives of its clinical utilization in the treatment of colorectal diseases. Many beneficial effects are due to fermentation and SCFA, including energy supply, maintenance of colonic mucosal structure and function and alterations in nitrogen, lipidic and glycidic metabolism. Several colorectal diseases have been implicated with SCFA deficiency like diversion colitis, ulcerative colitis, pouchitis after proctocolectomy and colorectal cancer. For these reasons, direct mucosal or intravenous supply of SCFA have been advocated in different clinical conditions.

KEY WORDS: nutrition; short-chain fatty acids; colorectal diseases

REFERÊNCIAS

1. Rowe WA, Bayless TM. *Gastroenterology* 1992; 103: 336-39.
2. Ambroze WL, Pemberton JH, Phillips SF, Bell AM, Haddad AC. Fecal short-chain fatty acid concentrations and effect on ileal pouch function. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 235-39.
3. Clausen MR, Mortensen PB. Kinetic studies on the metabolism of short-chain fatty acids and glucose by isolated rat colonocytes. *Gastroenterology* 1994; 106: 423-32.
4. Royall D, Wolever TMS, Jeejeebhoy K. Clinical significance of colonic fermentation. *The Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1307-12.
5. Leegwater DC, DeGroot AP, Van Kalmthout M. The aetiology of caecal enlargement in the rat. *Fd Cosmet Toxicol* 1974; 12: 687-97.
6. Rupin H, Bar-Mair S, Soergel KH, et al. Absorption of short-chain fatty acids by the colon. *Gastroenterology* 1980; 78: 1500-7.
7. Sheppach W, Bartran P, Richter A, Richter F, Liepold H, Dusel G, Ruthlein J, Kasper H. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *JPEN* 1992; 16: 43-48.
8. Hove H, Mortensen PB. Influence of intestinal inflammation (IBD) and small and large bowel length on fecal short-chain fatty acids and lactate. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1372-80.
9. Campos FG. Efeitos da glutamina e dieta elementar na enterite actínica aguda - Estudo experimental. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da USP em 1992.
10. Campos FG, Mucirino DR, Waitzberg DL, Logulo AF, El Ibrahim R, Nadalin W, Habr-Gama A. Efeitos Protetores da Glutamina e Dieta Elementar na Enterocolite Actínica Aguda: Avaliação Histológica. *Rev Ass Med Brasil* 1994; 40(3): 143-149.
11. Campos FG, Waitzberg DL, Mucirino DR, Lima-Gonçalves E, Logulo AF, Habr-Gama A. Protective Effects of Glutamine enriched diets on Acute Actinic Enteritis. *Nutrición Hospitalaria* 1996; 11: 167-77.
12. Souba WW, Scott TE, Wilmore DW. Intestinal consumption of intravenously administered fuels. *JPEN* 1985; 9: 18-22.
13. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974; 249: 5070-72.
14. Roediger WE. The starved colon - Diminished mucosal nutrition, diminished absorption and colitis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 858-62.
15. Frankel WL, Zhang W, Singh A, Klurfeld DM, Don S, Rombeau JL. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology* 1994; 106: 375-80.
16. Lynch JW, Miles JM, Bailey JW. Effects of short-chain triglyceride triacetin

- on intestinal mucosa and metabolic substrates in rats. *JPEN* 1994; 18: 208-13.
17. Koruda MJ, Rollandelli RH, Settle RG, et al. Effect of parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids on adaptation to massive small bowel resection. *Gastroenterology* 1988; 95: 715-20.
 18. Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterology* 1988; 95: 1496-502.
 19. Reilly KJ, Frankel WL, Bain AM, Rombeau JL. Colonic short chain fatty acids mediate jejunal growth by increasing gastrin. *Gut* 1995; 37: 81-86.
 20. Mortensen FV, Nielsen H, Mulvany MJ, Hessov I. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries. *Gut* 1990; 31: 1391-94.
 21. Mortensen FV, Hessov I, Birke H, Korsgaard N, Nielsen H. Microcirculatory and trophic effects of short chain fatty acids in the human rectum after Hartmann's procedure. *Br J Surg* 1991; 78: 1208-11.
 22. Fried D, Levine GM. Effect of short-chain fatty acids on colonic function and structure. *JPEN* 1992; 16: 1-4.
 23. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-42.
 24. Roe AM, Warren BF, Brodribb AJ, Brown C. Diversion colitis and involution of the defunctioned anorectum. *Gut* 1993; 34: 382-85.
 25. Roediger WE. Famine, fiber, fatty acids and failed colonic absorption: does fiber fermentation ameliorate diarrhea? *JPEN* 1994; 18: 4-8.
 26. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 989-96.
 27. Bowling TE, Raimundo AH, Grimble GK, Silk DBA. Reversal by short-chain fatty acids of colonic fluid secretion induced by enteral feeding. *Lancet* 1993; 342: 1266-68.
 28. Ramakrishna BS, Mathan VI. Colonic dysfunction in acute diarrhea: the role of luminal short-chain fatty acids. *Gut* 1993; 34: 1215-18.
 29. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with short-bowel. *Gut* 1992; 33: 1493-97.
 30. Mortensen PB, Hegnhøj J, Rannem T, Rasmussen HS, Holtug K. Short-chain fatty acids in bowel contents after intestinal surgery. *Gastroenterology* 1989; 97: 1090-96.
 31. Segal I, Hassan H, Walker ARP, Becker P, Braganza J. Fecal short-chain fatty acids in south urban africans and whites. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 732-34.
 32. Rolandelli RH, Settle RG, Saul S, et al. A comparison of parenteral nutrition and enteral feeding with pectin in experimental colitis. *Clin Res* 1985; 33: 708A.
 33. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG, Rombeau JL. The effects of enteral feedings supplemented with pectin on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery* 1986a; 99: 703-707.
 34. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG, Rombeau JL. Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery* 1986b; 100: 198-204.
 35. Rolandelli RH, Buchmire MA, Bernstein KA. Intravenous butyrate and healing of colonic anastomosis in the rat. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 67-70.
 36. Aguilar-Nascimento JE, Mathie RT, Man WK, Williamson CN. Enhanced intra-anastomotic healing by operative lavage with nutrient solutions in experimental left-sided colonic obstruction. *Br J Surg* 1995; 82: 461-64.
 37. Friedel D, Levine GM. Effect of short-chain fatty acids on colonic function and structure. *JPEN* 1992; 16: 1-4.
 38. Goldstein RM, Hebiguchi T, Luk GD. The effects of total parenteral nutrition on gastrointestinal growth and development. *J Pediatr Surg* 1985; 67: 975-82.
 39. Alverdy JC, Aoyo E, Moss GS. Effect of commercially available chemically defined liquid diets on the intestinal microflora and bacterial translocation from the gut. *JPEN* 1990; 14: 1-6.
 40. Harig JM, Konrad MS, Soergel KH, et al. Treatment of diversion colitis with short-chain fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 320: 23-8.
 41. Roe AM, Warren BF, Brodribb AJM, Brown C. Diversion colitis and involution of the defunctioned anorectum. *Gut* 1993; 34: 382-85.
 42. Whelan RL, Abramson D, Kim DS, Hashmi HF. Diversion colitis. A prospective study. *Surg Endosc* 1994; 8: 19-24.
 43. Korelitz BI, Cheskin LH, Sohn N, Sommers SC. Proctitis after fecal diversion in Crohn's disease and its elimination with reanastomosis: implications and surgical management. *Gastroenterology* 1990; 87: 710-13.
 44. Agarwal VP, Schimmel EM. Diversion colitis: a nutritional deficiency syndrome? *Nutr Rev* 1989; 30: 1094-8.
 45. Komorowski RA. Histologic spectrum of diversion colitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 548-554.
 46. Roediger WE. The colonic epithelium in ulcerative colitis - an energy deficiency disease? *Lancet* 1980a; 2: 712-15.
 47. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980b; 21: 793-98.
 48. Roediger WE, Heyworth M, Willoughby P, Piris J, Truelove SC. Luminal ions and short-chain fatty acids as markers of functional activity of the mucosa in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1982; 35: 323-26.
 49. Roediger WE, Millard S. Selective inhibition of fatty acid oxidation in colonocytes by ibuprofen: a cause of colitis? *Gut* 1995; 36: 55-59.
 50. Breuer RI, Buto SK, Christ ML, et al. Rectal irrigation with short-chain fatty acids for distal ulcerative colitis: preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 185-87.
 51. Senagore AJ, MacKeigan JM, Scheider M, Ebrum S. Short-chain fatty acid enemas: a cost-effective alternative in the treatment of nonspecific proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 923-27.
 52. Vernia P, Caprilli R, Latella G, Barbetti F, Magliocca FM, Citadini M. Fecal lactate and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1564-68.
 53. Treem WR, Ahssan N, Shoup M, Hyams JS. Fecal short-chain fatty acids in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 159-64.
 54. Pemberton JH, Kelly KA, Beart RW, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup DM. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis - Long term results. *Ann Surg* 1987; 206: 504-13.
 55. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 1994; 107: 1856-60.
 56. Clausen MR, Tvede M, Mortensen PB. Short-chain fatty acids in pouch contents from patients with and without pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1144-53.
 57. Nasmyth DG, Godwin PG, Dixon MF, Williams NS, Johnston D. Ileal ecology after pouch-anal anastomosis or ileostomy. A study of mucosal morphology, fecal bacteriology, fecal volatile fatty acids and their interrelationship. *Gastroenterology* 1989; 96: 817-24.
 58. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Rossi SS, Hoffman AF, Gores GJ, Phillips F. Fecal bile acids, short-chain fatty acids and bacteria after ileal pouch-anal anastomosis do not differ in patients with pouchitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1474-83.
 59. Sagar PM, Taylor FR, Godwin P, Holdsworth PJ, Johnston D, Lewis W, Miller A, Quirke P, Path MR, Williamson M. Acute pouchitis and deficiencies of fuel. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 488-93.
 60. Nugent WF, Haggitt RC, Colcher H, Kutteruf GC. Malignant potential of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1979; 76: 1-5.
 61. Nugent KP, Talbot IC, Phillips RK. Ulcerative colitis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 254-57.
 62. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, Nicholls RJ, Morson BC. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987; 40: 601-7.
 63. Tonelli F, Dolara P, Batignani G, Monaci I, Caderni G, Spagnesi MT, Luceri C, Amorosi A. Effects of short-chain fatty acids on mucosal proliferation and inflammation of ileal pouches in patients with ulcerative colitis and familial polyposis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 974-78.
 64. Weaver GA, Krause JA, Miller TL. Short-chains fatty acid distributions of enema samples from a sigmoidoscopy population: an association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer. *Gut* 1988; 29: 1539-43.
 65. Thornton JR, Dryden A, Kelleher J. Super-efficient starch absorption. A risk factor for colonic neoplasia. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1088-91.
 66. Boffa LC, Lupton JR, Mariani MR, Ceppi M, Newmark HL, Scalmati A, Lipkin M. Modulation of colonic epithelial cell proliferation, histone acetylation and luminal short-chain fatty acids by variation of dietary fiber (wheat bran) in rats. *Cancer Res* 1992; 52: 5906-12.
 67. McIntyre A, Gibson PR, Young GP. Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *Gut* 1993; 34: 386-91.
 68. Haas PA, Fox TA, Szilagyi EJ. Endoscopic examination of the colon and rectum distal to a colostomy. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 850-54.

Endereço para Correspondência:

Fábio Guilherme Caserta Maryssael de Campos
Rua Padre João Manuel, 222
01411-001 – São Paulo – SP