

## Modulação Intestinal: Efeito do uso de Probióticos e Prebióticos na Prevenção e Tratamento do Câncer Colorretal

Beatriz Aparecida Garcia do Prado<sup>1</sup>, Letícia Siqueira<sup>1</sup>, Renata Gomes da Silva<sup>1</sup>, Viviane Bressane Claus Molina<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Graduandas do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Padre Anchieta. Campus Prof. Pedro C. Fornari - Centro Universitário Padre Anchieta. Av. Odila Azalim, 575 - Vila Francisco Eber, Jundiaí - SP, 13210-795

<sup>2</sup> Professora do Centro Universitário Padre Anchieta. Campus Prof. Pedro C. Fornari - Centro Universitário Padre Anchieta. Av. Odila Azalim, 575 - Vila Francisco Eber, Jundiaí - SP, 13210-795

**\*Autor de Correspondência:** Viviane Bressane Claus Molina. **Endereço eletrônico:** viviane.molina@anchieta.com. Campus Prof. Pedro C. Fornari - Centro Universitário Padre Anchieta. Av. Odila Azalim, 575 - Vila Francisco Eber, Jundiaí - SP, 13210-795 **Telefone:** 0800 772 8445.

Todos os autores deste artigo declaram que não há conflitos de interesses.

Artigo de revisão - Nutrição

### Resumo

A microbiota intestinal em desequilíbrio pode causar inflamação na parede intestinal e, possivelmente, favorecer o desenvolvimento do Câncer Colorretal (CCR). Estratégias coadjuvantes no tratamento do câncer têm sido estudadas em busca da compreensão acerca de melhoras nas respostas terapêuticas. No combate à diarreia causada pela quimioterapia, o uso de prebióticos tem sido uma opção, auxiliando na modulação da microbiota e do sistema imune. Estudos mostram o efeito benéfico do uso dos probióticos durante o tratamento com carcinógenos químicos, na inibição da proliferação celular e desenvolvimento tumoral do cólon. Foram pesquisados e selecionados artigos, utilizando pesquisa termos como “*colorectal cancer*”, “*intestinal dysbiosis*”, “*intestinal microbiota*”, “*use of pre and probiotics*”, “*cancer prevention and treatment*”, “*symbiotics*”, “*probiotics and risk of infection*”, depois

selecionados e priorizados estudos dos últimos 10 anos realizados em humanos. Ainda não há evidências concretas de que a administração de probióticos e prebióticos modulem a microbiota intestinal, prevenindo o desenvolvimento do CCR, há contrariedade nos estudos epidemiológicos e as hipóteses baseiam-se em estudos experimentais. Não é possível também assegurar a utilização dos probióticos como medida efetiva no tratamento do CCR, visto que ainda são necessários mais estudos para definir a dose terapêutica, para garantir a segurança e a eficácia nas diversas situações patológicas.

**Palavras-chave:** Intestinal Microbiota, Colorectal Cancer, Dysbiosis, Prebiotics and Probiotics.

## **Intestinal Modulation: Effect of the Use of Probiotics and Prebiotics In the Prevention and Treatment of Colorectal Cancer**

### **Abstract**

Unbalanced gut microbiota can cause inflammation of the intestinal wall, and possibly favor the development of CRC. Supporting strategies in cancer treatment have been studied in search of understanding about improvements in therapeutic responses. In combating diarrhea caused by chemotherapy, the use of prebiotics has been an option, helping to modulate the microbiota and the immune system. Studies show the beneficial effect of using probiotics, during treatment with chemical carcinogens, in inhibiting cell proliferation and tumor development in the colon. Articles were researched and selected, using search terms such as “colorectal cancer”, “intestinal dysbiosis”, “gut intestinal”, “use of pre and probiotics”, “cancer prevention and treatment”, “symbiotics”, “probiotics and risk of infection”, then selected and prioritized studies of the last 10 years carried out in humans. There is still no concrete evidence that the administration of probiotics and prebiotics modulate the intestinal microbiota preventing the development of RCC, there is contrary to epidemiological studies and the hypotheses are based on experimental studies. It is also not possible to ensure the use of probiotics as an effective measure in the treatment of RCC, since further studies are still needed to define the therapeutic dose, to ensure safety and efficacy in various pathological situations.

**Keywords:** Intestinal Microbiota, Colorectal Cancer, Dysbiosis, Prebiotics and Probiotics.

### **Introdução**

A microbiota intestinal é um conjunto de trilhões de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal humano. Desde o momento do nascimento, por meio do contato do bebê com a microbiota vaginal materna, e ao longo da vida, a microbiota sofre alterações em sua composição por diversos fatores como: dieta, idade, tratamento com antibióticos, obesidade, estresse crônico, inflamações crônicas e doenças. Quando saudável, a microbiota é capaz de

promover um bom equilíbrio e desempenhar um importante papel na manutenção das células epiteliais, podendo até exercer efeitos anticâncer. No entanto, essa microbiota em desequilíbrio pode produzir uma variedade de metabólitos que são genotóxicos e que podem influenciar negativamente o comportamento das células epiteliais, esse desequilíbrio da microbiota intestinal é denominado disbiose<sup>1</sup>.

Na disbiose, acontecem alterações no perfil microbiológico intestinal, proliferação de cepas patogênicas, diminuição de bactérias benéficas (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii*) e aumento de bactérias patogênicas (*Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Shigella flexneri*, *Citrobacter rodentium*, *Listeria monocytogenes* e *Salmonella enterica*), conseqüentemente, esse ambiente micro ecológico fica suscetível a mudar o tipo, a quantidade e a estrutura completa da microbiota intestinal, que por sua vez afeta a saúde do hospedeiro, e potencialmente leva ao aparecimento de doenças como o câncer colorretal (CCR) e outras doenças inflamatórias intestinais<sup>2; 3</sup>.

Estudos evidenciam que quando a comunidade microbiana começa a apresentar um perfil disbiótico, pode ser sinal de um possível estágio inicial da carcinogênese colorretal, podendo indicar indivíduos em risco de adenoma colorretal e lesão precursora do CCR. Essas alterações no microbioma podem, portanto, ser usadas como biomarcadores para detecção precoce de CCR, para melhorar as estratégias de triagem<sup>4</sup>.

O CCR, atualmente, é o terceiro mais prevalente câncer do mundo, com quase 900 mil mortes por ano, e mantém uma alta morbidade e mortalidade em nosso país, o que sobrecarrega o sistema de saúde e a atenção aos pacientes. Esse câncer é o segundo mais comum diagnosticado em mulheres e o terceiro mais comum entre os homens<sup>5</sup>.

No Brasil, estima-se que, para cada ano do triênio de 2020-2022, haverá 20.540 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470, em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,64 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03, para cada 100 mil mulheres<sup>6</sup>.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), existem diversos tipos de tratamento para o câncer e o melhor método sempre será definido entre o médico e o paciente, a partir do diagnóstico e de acordo com a extensão da doença em que o paciente se encontra. As principais formas de tratamento do câncer são: quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de medula óssea, hormonioterapia, terapia alvo e imunoterapia. Em diversos casos é comum a realização de tratamento combinado, ou seja, utilizando mais de uma modalidade de tratamento<sup>7</sup>. Nos casos de CCR, a cirurgia é um dos principais tratamentos, geralmente

combinada à quimioterapia ou radioterapia. Estratégias coadjuvantes no tratamento do câncer, especialmente o manejo nutricional do paciente, têm sido muito estudadas pela busca da compreensão acerca de melhoras nas respostas terapêuticas. De acordo com Machado FF et al (2014, p.364, apud Pitsouni et al, 2009), “o uso perioperatório de probióticos e simbióticos em pacientes submetidos à cirurgia abdominal, sugere uma redução nas infecções pós-operatórias aliadas à diminuição da morbidade, tempo de terapia antibiótica e tempo de internação hospitalar”<sup>8</sup>.

Além da cirurgia, a quimioterapia também é uma modalidade de tratamento muito frequente, a qual utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos antineoplásicos, que são aplicados com o objetivo de inibir o crescimento de células neoplásicas. Entretanto a maioria dos medicamentos utilizados provoca ação sistêmica no organismo, pois atinge não somente as células neoplásicas, mas também células saudáveis, ocasionando a manifestação de efeitos colaterais e principalmente a neutropenia, fazendo com que o paciente se torne mais suscetível a infecções devido à queda da imunidade. Segundo informações do INCA, os principais efeitos colaterais da quimioterapia são: queda de cabelo, obstipação intestinal, diarreia, mucosite, náuseas, vômitos, hiperpigmentação da pele, anemia, leucopenia e trombocitopenia<sup>9</sup>.

No combate à diarreia causada pela quimioterapia, efeito que pode prejudicar o estado nutricional do paciente, o uso de prebióticos tem sido uma opção, auxiliando na modulação da microbiota e do sistema imune, mediante a atividade microbiana, na qual as bactérias comensais podem excluir os patógenos na competição por sítios de ligação na mucosa intestinal e pela disponibilidade de substratos (prebióticos)<sup>10</sup>.

No estudo realizado por Búrigo et al., observou-se um efeito positivo em relação ao uso de frutooligosacarídeos (FOS), um prebiótico, detectando-se um aumento significativo no conteúdo de bifidobactérias no grupo de pacientes em tratamento quimioterápico<sup>11</sup>.

Segundo Braddy, et al., (2000; Wollowski et al., 2001, apud de Moreno de LeBlanc e Perdígón, 200, p.16), probióticos como lactobacillus e bifidobactérias em alimentos lácteos fermentados ou contendo cultura, como o iogurte, podem desempenhar um papel na redução do risco de câncer de cólon<sup>12</sup>.

Estudos mostram o efeito benéfico do uso dos probióticos durante o tratamento com carcinógenos químicos, na inibição da proliferação celular e desenvolvimento tumoral do cólon; redução das bactérias nocivas como a *Escherichia coli* nos pacientes submetidos à remoção do reto e à reconstrução com bolsa coletora<sup>13; 14;8</sup>.

No entanto ainda não se sabe se os probióticos, prebióticos e simbióticos podem também perturbar o equilíbrio da microbiota, de modo que seu uso representa um dilema para os médicos, devido ao risco potencial de infecção em pacientes imunocomprometidos com câncer e à falta de evidências científicas consistentes<sup>15</sup>.

A alta prevalência e mortalidade do CCR no Brasil e em todo o mundo – com um tratamento invasivo e debilitante ao paciente, dependendo do estágio no momento do diagnóstico – pode trazer efeitos colaterais e consequências graves, como a desnutrição, infecções, aumento do tempo de internação hospitalar e do risco de mortalidade, levando à busca por terapias coadjuvantes. O uso de pré e probióticos por esses pacientes tem sido citado em estudos científicos como uma opção. Por isso este estudo buscou analisar o efeito benéfico dessa terapia na prevenção, tratamento e redução dos impactos das terapias ou complicações advindas do CCR.

## **Método**

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura, na qual foram utilizadas as bases de dados da PubMed, Scielo e sites de institutos de autoridades sobre o assunto do câncer para serem feitas as buscas. Foram pesquisados e selecionados artigos, utilizando para a pesquisa termos como: *“colorectal cancer”*, *“intestinal dysbiosis”*, *“intestinal microbiota”*, *“use of pre and probiotics”*, *“cancer prevention and treatment”*, *“symbiotics”*, *“probiotics and risk of infection”*. Foram selecionados e priorizados estudos dos últimos 10 anos, que foram realizados em humanos, porém também foram utilizados alguns estudos mais antigos e com testes em animais. A fim de refinar o número de artigos apresentados, foi utilizado também o filtro metanálise, depois selecionados 200 artigos, que foram lidos, e escolhidos 38 que continham informações mais relevantes para este artigo.

## **Resultados e Discussão**

### **Probióticos, prebióticos e simbióticos: conceitos, fontes e benefícios**

Em 2013, a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), manteve a definição de probióticos como “cepas vivas de microrganismos estritamente selecionados que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro”, conforme definição anterior da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de

2002. O efeito positivo de probióticos em doenças alérgicas, no tratamento de doenças como diabetes tipo 2, obesidade, doenças gastrointestinais, síndrome de resistência à insulina e doença hepática gordurosa não alcoólica já foi confirmado em alguns estudos clínicos. Os efeitos positivos do probiótico para a saúde humana são demonstrados pela imunomodulação e, alguns relatórios científicos, demonstram benefícios do uso de probióticos na prevenção de diferentes tipos de câncer e nos efeitos colaterais associados, ressaltando que sua funcionalidade dependerá da cepa, dose e dos componentes utilizados para sua produção<sup>16</sup>.

Atualmente, os probióticos são encontrados em três categorias: Alimentos fermentados, com status de, geralmente, reconhecidos como seguro (*Generally Recognized As Safe* - GRAS) para *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Lactococcus*; Suplementos dietéticos, muitas vezes vendidos como suplementos de venda livre, em cima do balcão (*over the counter* - OTC); e produtos farmacêuticos<sup>17</sup>.

Definido como leite fermentado com cepas bacterianas, o iogurte tradicional, amplamente comercializado e acessível, é uma fonte de probióticos. Bactérias ativas atuam com esse efeito, colaborando para o equilíbrio da microbiota intestinal do hospedeiro, além de apresentar importantes propriedades anticarcinogênica, anti-inflamatória e antidiabética em razão de seu perfil de ácidos graxos<sup>18</sup>.

Os prebióticos foram descritos em 2007, por especialistas da FAO/OMS como “um componente alimentar inviável que confere benefício à saúde do hospedeiro associado à modulação da microbiota”, que podem ser utilizados como uma alternativa aos probióticos ou como um suporte adicional para eles. No entanto o crescimento de diferentes bactérias comensais são estimulados por diferentes prebióticos. Os prebióticos possuem um enorme potencial para alterar a microbiota intestinal, que ocorre em nível de cepas e espécies individuais<sup>16</sup>.

Os principais candidatos prebióticos contém FOS, podendo ser encontrados em frutas como bananas, framboesas e nectarinas. Frutas ricas em polifenóis também podem exercer efeitos prebióticos<sup>18</sup>.

Em maio de 2019, a ISAPP atualizou a definição de simbiótico como “uma mistura compreendendo microrganismos vivos e substrato (s) utilizado (s) seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro”. Os microrganismos “hospedeiros”, dentro dessa definição, compreendem tanto microrganismos autóctones quanto alóctones, ambos podendo ser alvo do substrato contido no simbiótico. No hospedeiro alvo (podendo incluir os humanos, animais de companhia ou espécies agrícolas ou

uma subpopulação) confere efeitos benéficos à saúde, podendo ser aplicado a ecossistemas microbianos intestinais ou extraintestinais, e ser formulados em produtos dentro de uma série de categorias regulatórias (como alimentos, não alimentos, suplementos nutricionais, rações e medicamentos). A segurança que estabelece o uso pretendido do simbiótico está implícito na definição<sup>19</sup>.

## **Microbiota intestinal e CCR**

Foram descobertas algumas associações entre elementos do microbioma intestinal (incluindo micróbios específicos, vias de sinalização e metabólitos relacionados a microbiota) e o risco de progressão do câncer colorretal<sup>20</sup>.

O perfil microbiológico intestinal pode sofrer influências por diversos fatores, dentre eles é possível associar a fatores ambientais, como estilo de vida e dieta (tabagismo, alcoolismo, excesso de peso, sedentarismo, consumo excessivo de carne vermelha e alimentos processados e consumo insuficiente de fibras e nutrientes), possivelmente impactando o metabolismo e função imunológica, caracterizando fator precedente ao desenvolvimento do CCR. O desenvolvimento da doença ocorre de maneira sequencial, de modo em que há proliferação das células epiteliais intestinais, seguida pela formação de adenomas, que invadem a mucosa, evoluindo para um tumor cancerígeno. Como as alterações se desenvolvem lentamente na maioria das vezes, não há sintomas até que se considere um tamanho significativo, podendo interferir na passagem de fezes, levando a cólicas, dores ou até mesmo sangramentos no paciente<sup>20;21</sup>.

No entanto não há comprovação de que as alterações na microbiota constituem fator etiológico para o desenvolvimento do câncer ou resultam como prognóstico da doença. Os pesquisadores ainda utilizam esse meio como um biomarcador para diagnosticar a doença, não sendo o principal fator <sup>21</sup>.

Diante disso, é importante que os profissionais de saúde tenham entendimento sobre os fatores de risco para o câncer, que são obesidade, sedentarismo, dietas ricas em carnes vermelhas e carnes processadas, tabagismo, idade igual ou superior a 50 anos e ter um histórico de pólipos adenomatosos, principalmente se forem volumosos e em grandes quantidades, e identifiquem o momento adequado para iniciar o rastreamento da doença<sup>22</sup>. Esse processo é fundamental, pois permite a detecção de riscos cancerígenos antes que se tornem graves<sup>23</sup>.

## Modulação da microbiota para o tratamento do CCR

Conhecer a composição da microbiota possibilita determinar o perfil microbiológico do hospedeiro e realizar intervenções no tratamento de CCR<sup>10</sup>.

Estudos mostram que os simbióticos podem auxiliar na redução da diarreia em pacientes com CCR que fazem o tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia e que os probióticos protegem a barreira intestinal no pós-operatório de CCR. No combate à diarreia causada pela quimioterapia, fator que pode prejudicar o estado nutricional do paciente, o uso de prebióticos tem sido uma opção, auxiliando na modulação da microbiota e do sistema imune por meio da atividade microbiana, na qual as bactérias comensais podem excluir os patógenos na competição por sítios de ligação na mucosa intestinal e pela disponibilidade de substratos (prebióticos)<sup>10</sup>.

O estudo randomizado de Mego et al., em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico, quando tratados com probióticos, sugere que a incidência de diarreia grave e a toxicidade gastrointestinal induzidas pela quimioterapia são reduzidas, além de não evidenciar infecções ocasionadas pelas cepas administradas, de certo modo avaliando a administração de probióticos na prevenção da diarreia como segura e positiva no tratamento do câncer. A forma de administração foi de 3 cps/dia, via oral, durante o período de 12 semanas, cada cápsula continha  $10 \times 10^9$  Unidade Formadora de Colônia (UFC) de bactérias, composta por 10 cepas probióticas liofilizadas: *Bifidobacterium breve* HA-129 (25%), *Bifidobacterium bifidum* HA-132 HA (20%), *Bifidobacterium longum* HA-135 (14,5%), *Lactobacillus rhamnosus* HA-111 (8%), *Lactobacillus acidophilus* HA-122 (8%), *Lactobacillus casei* HA-108(8%), *Lactobacillus plantarum* HA-119 (8%), *Streptococcus thermophilus* HA-110 (6%), *Lactobacillus brevis* HA-112 (2%), *Bifidobacterium infantis* HA-116 (0,5%)<sup>24</sup>.

Os probióticos apresentam, também, resultados promissores no tratamento radioterápico, demonstrando que a incidência de diarreia grave e a quantidade média de evacuações diárias foi reduzida e não houve nenhuma constatação de toxicidade ou infecção relacionada à administração dos probióticos, salientado pelo estudo de Delia et al, cuja administração foi por meio de sachês probióticos, contemplando 450 bilhões ( $45 \times 10^{11}$ ) / g de bactérias liofilizadas, contemplando 4 cepas de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *L.delbruekii* subsp. *bulgaricus*), 3 cepas de *Bifidobactérias* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*), e 1 cepa de *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*<sup>25; 26</sup>.

Recentemente foi apontado em estudo que a presença de determinadas cepas, (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* enterotoxigênicos (ETBF) e *Porphyromonas* spp), associadas à redução de *Eubacterium* spp,

*Roseburia* spp, *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp, teriam relação com o desenvolvimento de adenomas e CCR<sup>27</sup>.

Desse modo, Liu et al., em seu estudo contemplando 134 pacientes a partir de uma meta-análise, concluem que a administração de probióticos efetivamente contribuiu para a proteção da barreira epitelial da mucosa em pacientes com metástase hepática colorretal no pós-operatório, por um período de 16 dias de intervenção<sup>28</sup>. No estudo randomizado de Kotzampassi et al. (2015), contemplando pacientes a serem submetidos à ressecção colônica com anastomose primária, foi administrada a combinação de quatro probióticos: *Lactobacillus acidophilus* LA-5  $1,75 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus plantarum*  $0,5 \times 10^9$  UFC, *Bifidobacterium lactis* BB-12  $1,75 \times 10^9$  UFC e *Saccharomyces boulardii*  $1,5 \times 10^9$  UFC, por meio de cápsulas e para o grupo placebo, cápsulas idênticas, no entanto compostas por glicose em pó. Os dados coletados nos trinta dias subsequentes revelam que a taxa de complicações graves no grupo placebo foi de 48,8%, já no grupo de probióticos, 28,6%, evidenciando uma redução significativa na incidência de infecções pós-operatórias, vazamentos de anastomose, necessidade de intubação pós-operatória e ventilação mecânica, como também no tempo de internação<sup>29</sup>.

Já no estudo realizado por Polakowski et al., foi utilizado simbiótico composto por 6g de FOS, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus casei* LPC-37 e *Bifidobacterium lactis* HN019 com concentração  $10^9$ , administrado via oral, 2 vezes ao dia, diluído em 100ml de água, por 7 dias até o dia anterior à cirurgia. Demonstrando igualmente a redução das complicações no pós-operatório, como também um estado inflamatório mais ameno, evidenciando a influência da modulação intestinal sobre o sistema imune do hospedeiro<sup>30</sup>.

Na pesquisa de Goldin et al., a cepa de *Lactobacillus* GG reduziu a incidência e a quantidade de tumores em ratos de laboratório, tratados com carcinógeno químico.<sup>14</sup> Outro estudo apresentou resultados positivos na administração de *Bifidobacterium longum*, pela inibição da proliferação celular e desenvolvimento tumoral do cólon, em ratos de laboratório, também tratados com carcinógeno<sup>14</sup>.

Achados da revisão bibliográfica de Machado et al., destacam que foi encontrado um aumento significativo das contagens de *Bifidobacterium intestinal*, *Lactobacillus*, e *Enterococcus*, associados a uma redução significativa das contagens de *Escherichia coli* em pacientes que utilizaram probióticos, evidenciando o benefício em pacientes com CCR, submetidos à remoção do reto e à reconstrução com bolsa coletora, melhorando aspectos importantes como: sensação de defecação incompleta, frequência e estado geral<sup>8</sup>.

## Probióticos e Prebióticos - papel na prevenção do risco de câncer de cólon

Além de vários fatores, como genética, estilo de vida e dieta, a alteração do microbioma ou microrganismos específicos foi recentemente ligada ao CCR. As cepas probióticas podem colaborar para uma microbiota mais saudável, evitando a proliferação de bactérias patogênicas<sup>31</sup>.

Os probióticos manipulam positivamente a microbiota intestinal, podendo prevenir o CCR. As bactérias comensais podem realizar atividade antimicrobiana eliminando bactérias patogênicas promotoras de CCR, por meio de metabólitos resultantes da fermentação do cólon, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e peptídeos antimicrobianos<sup>32</sup>.

Os prebióticos também estão relacionados à prevenção do CCR, como por exemplo por meio da ação do FOS, que atua na alteração do trânsito intestinal, redução de metabólitos tóxicos, redução do colesterol plasmático e da hipertrigliceridemia, melhor biodisponibilidade de minerais e aumento da concentração de bifidobactérias no cólon. O FOS está presente em alimentos como a cebola, chicória, alho, lecitinas, alcachofra, cereais, aspargos, raízes de almeirão, beterraba, banana, trigo e tomate, além do mel, açúcar mascavo, yacon e bulbos<sup>33</sup>.

Um estudo foi realizado com 398 indivíduos entre homens e mulheres, que tiveram ao menos 2 tumores colorretais removidos e que estavam livres de tumores no momento, eles foram divididos em 4 grupos, um recebeu farelo de trigo, o segundo *Lactobacillus casei*, o terceiro farelo de trigo + *Lactobacillus casei* e o último grupo foi placebo. O experimento foi realizado durante 4 anos, com consultas de acompanhamento a cada 3 meses, e os indivíduos foram orientados a manter uma dieta restrita em ingestão de gorduras. Para o grupo que consumiu o farelo de trigo, a orientação era comer 25g/dia de biscoito de farelo de trigo (7,5g era farelo), para o grupo que consumiu *L. casei*, a ingestão foi de um pó contendo aproximadamente  $10^{10}$  células viáveis/g. No final do estudo foi identificado que no grupo que consumiu farelo de trigo e *L. casei*, a ocorrência de tumor foi maior do que nos grupos que consumiram farelo de trigo ou *L. casei* e menor que no grupo placebo. Após 4 anos, o número de tumores grandes no grupo que recebeu farelo de trigo foi significativamente maior, já o grupo que recebeu *L. casei*, teve uma taxa de ocorrência bem menor em tumores com grau de atipia moderada ou superior. Os resultados sugeriram que a atipia de tumores colorretais foram prevenidas, porém não foram observadas diferenças significativas no desenvolvimento de tumores entre o grupo que consumiu farelo de trigo ou *L. Casei*<sup>34</sup>.

Outro estudo foi realizado em 27 indivíduos saudáveis, que foram divididos em 2 grupos, um tomava iogurte que continha *Bifidobacterium longum* e outro grupo que tomava iogurte com *Bifidobacterium* e FOS, uma vez por dia, durante 5 semanas. Após este período, foi identificado que o grupo que ingeriu *Bifidobacterium* teve um aumento na quantidade de AGCC nas fezes e neutralizou de forma significativa a taxa de detecção da enterotoxina *Bacteroides fragilis* e o crescimento de bactérias putrefativas. Já o grupo que consumiu *Bifidobacterium* e FOS, teve associação a uma taxa de detecção de *Bifidobacterium* maior do que a de apenas *Bifidobacterium*. Nesse caso, a proporção de AGCC também teve aumento. Foram analisados os resultados da cultura de células DLD-1 e células WirDr na presença de ácido butírico, ácido isobutírico e ácido acético, que mostrou que cada uma das substâncias apresentou significativa atividade inibitória do crescimento celular, o que sugere que o consumo de *Bifidobacterium* e *Bifidobacterium* com FOS agem na prevenção da carcinogênese colorretal<sup>35</sup>.

### **Terapia coadjuvante e risco potencial de infecção em pacientes imunocomprometidos**

Ainda que sejam levantadas diversas hipóteses dos benefícios da administração de probióticos, a literatura também sugere casos de bacteremia, endocardite, meningite e pneumonia, por meio da forte adesão dos probióticos à mucosa intestinal e translocação de bactérias, contrapondo a segurança na administração dos probióticos, especialmente em indivíduos imunocomprometidos e neutropênicos<sup>36</sup>.

A translocação de bactérias pode ser explicada pela permeabilidade intestinal, onde a barreira intestinal encontra-se enfraquecida em decorrência de diversos fatores, como danos à mucosa intestinal e alteração da microbiota em pacientes imunocomprometidos. Entretanto não há indícios de que bactérias probióticas apresentem maior risco de infecção do que as bactérias comensais<sup>37</sup>.

No artigo de revisão de Boyle et al., os autores discutem a segurança da administração de probióticos em diversos grupos de pacientes e revisam relatos de sepse relacionados à suplementação de probióticos, dentre os relatos de caso, é possível citar o desenvolvimento de abscesso hepático, pneumonia, endocardite e bacteremia, entretanto, em grande parte dos casos, a fonte de infecções não foi conclusiva para administração de probióticos. Os casos que apresentam bacteremia ou fungemia probiótica sucederam em pacientes imunocomprometidos, portadores de doenças crônicas ou estados críticos de saúde. Nos casos com desfecho de

fatalidade, os resultados apresentaram maior relação com as comorbidades do que com a sepse probiótica<sup>38</sup>.

## Conclusão

A microbiota intestinal em desequilíbrio pode causar inflamação na parede intestinal e, possivelmente, desenvolver o CCR. Os estudos analisados mostraram que a microbiota de pacientes que possuem a doença é rica em *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli*, em comparação aos pacientes saudáveis. Por isso estudar os tipos e quantidades de bactérias presentes no intestino pode ser um meio de detectar o CCR em estágio inicial e, também, ajudar na prevenção da doença em indivíduos que já possuem predisposição para o desenvolvimento do câncer. Portanto a administração de probióticos aliada ao tratamento do câncer pode proporcionar múltiplos benefícios ao indivíduo submetido ao tratamento, como a diminuição da diarreia, alteração do sistema imune, redução do tempo de internação, fortalecimento da barreira epitelial da mucosa e redução da atividade tumoral. Já em indivíduos saudáveis, a modulação da microbiota atua na prevenção, atentando para a ação de eliminação de bactérias patogênicas associadas à promoção de CCR.

Ainda não há evidências concretas de que a administração de probióticos e prebióticos modulem a microbiota intestinal, prevenindo o desenvolvimento do CCR, há contrariedade nos estudos epidemiológicos e as hipóteses baseiam-se em estudos experimentais. Não é possível também assegurar a utilização dos probióticos como medida efetiva no tratamento do CCR, visto que ainda são necessários mais estudos para definir a dose terapêutica, para garantir a segurança e a eficácia nas diversas situações patológicas.

## Referências

1. Alhinai EA, Walton GE, Commane DM. The Role of the Gut Microbiota in Colorectal Cancer Causation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5295. doi:10.3390/ijms20215295
2. Huang P, Liu Y. A Reasonable Diet Promotes Balance of Intestinal Microbiota: Prevention of Precolorectal Cancer. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3405278.. doi:10.1155/2019/3405278
3. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85-93. doi:10.1038/nature18849
4. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of Gut Microbiome, Diet, and Environment on Colorectal Cancer Risk. October 03, 2019.

5. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, et al. The role of the microbiota in the development of colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 2019; 145, 2032–2041.
6. Estimativa e síntese de resultados. Instituto Nacional de Câncer. 12 de Maio de 2020.
7. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. Instituto Nacional de Câncer. Junho de 2020.
8. Machado FF, Lazzarett RK, Lazzarett AK, et al. Uso de Prebióticos, Probióticos e Simbióticos nos Pré e Pós -Operatórios do Câncer Colorretal: uma Revisão. Instituto Nacional de Câncer. 28 de novembro de 2014.
9. Ações de Enfermagem para o controle do câncer- uma proposta de integração ensino-serviço. Instituto Nacional de Câncer. 2008.
10. Denipote FG, Trindade EBSM, Burini RC. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. Março de 2010.
11. Búrigo T, Fagundes RLM, Trindade EBSM, Vasconcelos HCFF. Bifidogenic effect of fructooligosaccharides in the intestinal flora of patients with hematological neoplasia October 2007.
12. LeBlanc AM, Perdígón G, et al. Reduction of beta-glucuronidase and nitroreductase activity by yogurt in a murine colon cancer model. April 29, 2005.
13. Bg Goldin, LJ Gualtieri, Moore RP. The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in rats. 1996.
14. J Singh, Rivenson U, Tomita M, S Shimamura, Ishibashi N, B S Reddy. *Bifidobacterium longum*, an intestinal bacterium producing lactic acid inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. April 1997.
15. PharmD MM, Roca M, Salvà F, . The role of pro-, pre-, and symbiotics in cancer: A systematic review. October 23, 2020.
16. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics and Symbiotics on Human Health. September 15, 2017
17. Žuntar I, Petric Z, Bursać Kovačević D, P Putnik. Safety of Probiotics: Functional Fruit Beverages and Nutraceuticals. July 17, 2020.
18. Fernandez MA, Murette A. Potential health benefits of combining yogurt and fruits based on its probiotic and prebiotic properties. January 11, 2017.
19. Swanson KS, Gibson G, Hutkins R, Reimer R, Reid G, Verbeke K, et al. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Synbiotics. August 21, 2020

20. Zackular JP, Rogers MAM, Ruffin MT, Schloss PD. The Human Intestinal Microbiome as a Screening Tool for Colorectal Cancer. August 7, 2014.
21. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of Gut Microbiome, Diet, and Environment on Colorectal Cancer Risk. October 3, 2019.
22. Fatores de risco para o Câncer Colorretal. Instituto Oncoguia. 15 de setembro 2020.
23. Simon K. Development of colorectal cancer and advances in screening. Pubmed; July 16, 2016.
24. Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrezalova I, Konkolovsky P, Mikulova M, Reckova M, et al. Prevention of irinotecan-induced diarrhea by probiotics: A randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. April 4, 2015.
25. Packey CD, Ciorba MA. Microbial influences on small intestinal response to radiation injury. March 1, 2010.
26. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics to prevent radiation-induced diarrhea. Use of probiotics to prevent radiation-induced diarrhea. April 14, 2017.
27. Rezasoltani S, Aghdaei HA, Dabiri H, Sepahi AA, Modarressi MH, Mojarad EN. Development of colorectal cancer and advances in screening. August 22, 2018
28. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment in postoperative liver complications after colorectal liver metastase stumoursurgery: A randomized double-center and double-blind randomized clinical trial. 2015.
29. Kotzampassi K, Stavrou G, Damoraki G, Georgitsi M, Basdanis G, Tsaousi G, et al. A regimen of four probiotics reduces postoperative complications after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. April 17, 2015.
30. Polakowski CB, Kato M, Preti VB, Schieferdecker MEM, et al. Impact of preoperative use of synbiotics in patients with colorectal cancer: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. July 11, 2018.
31. Drago L. Probiotics and Colon Cancer. February 28, 2019.
32. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. February 19, 2016.
33. Saad SMI. Probiotics and prebiotics: the state of the art. March 2006.
34. Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I. Randomized trial of administration of dietary fiber and Lactobacillus casei for prevention of colorectal tumors. July 20, 2005.

35. Ohara T, Suzutani T. Ingestion of *Bifidobacterium longum* and fructose saccharides prevents colorectal carcinogenesis. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;
36. MV Unterkircher, Gomes TT, Cardoso E, Nakasato M, Vieira LP. Safety in the use of probiotics in immunocompromised patients. *Jbt. Jornal Brasileiro de Transplantes*,v.15,p. 1682-1688, 2012.
37. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Probiotics are really safe for humans?. 2018.
38. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks?. June 2006.