

PROBIÓTICOS COMO COADJUVANTE NA PREVENÇÃO E/OU NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

Kalyanne Marcelino Gomes de Medeiros – IESP – (kalyannemedeiros@gmail.com), Renata Leite Tavares – IESP – (renaltav@gmail.com)

RESUMO

Em razão das enormes mudanças no estilo de vida e nas condições ambientais, o câncer vem se tornando uma preocupação para a saúde em todo o mundo. Entre as neoplasias, o câncer colorretal é considerado a terceira mais presente mundialmente, assim como no Brasil, o terceiro e segundo lugar entre homens e mulheres respectivamente. À vista disso, muitas estratégias vêm sendo estudadas a fim de prevenir e/ou minimizar os efeitos provocados pelo tratamento desta patologia, sendo uma delas o uso de probióticos. Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar a efetividade dos probióticos como coadjuvantes na prevenção e/ou no tratamento do câncer colorretal. Esta pesquisa tratou-se de uma revisão bibliográfica, com artigos publicados entre 2012 e 2019, nas bases de dados científicos Lilacs, PubMed e Science Direct, de janeiro a julho de 2019. Foram utilizados 7 artigos de acordo com os critérios de inclusão. Pode-se observar que os probióticos utilizados nos estudos trouxeram benefícios tanto para pessoas saudáveis, com o crescimento de espécies de probióticos na microbiota intestinal, como em pacientes com câncer colorretal, atribuindo vantagens como a redução de endotoxinas, infecções e diarreia no período pós-operatório.

Palavras-chave: microbiota intestinal. câncer colorretal. probióticos.

ABSTRACT

Due to huge changes in lifestyle and environmental conditions, cancer has become a health concern worldwide. Among the neoplasms, colorectal cancer is considered the third most present worldwide, as well as in Brazil, the third and second place among men and women respectively. Hence, many strategies have been studied in order to prevent and/or minimize the effects caused by the treatment of this pathology, one of them being the use of probiotics. Thus, the aim of this study was to analyze the effectiveness of probiotics as adjuvants in the prevention and/or treatment of colorectal cancer. This research was a bibliographic review, with articles published from 2012 and 2019, in the scientific databases Lilacs, PubMed and Science Direct, researched from January to July 2019. Seven articles were used according to the inclusion criteria. It can be observed that the probiotics used in the studies brought benefits to healthy people, with the growth of probiotic species in the intestinal microbiota, as well as in patients with colorectal cancer, attributing advantages such as the reduction of endotoxin, infections and diarrhea in the postoperative period.

Keywords: intestinal microbiota. colorectal cancer. probiotics.

1 INTRODUÇÃO

As enfermidades mais comuns nos dias de hoje são diferentes das doenças que acometiam a população nas décadas passadas, quando as patologias infecciosas eram as mais frequentes. Verifica-se atualmente, uma quantidade gradativa de problemas alérgicos, autoimunes, inflamatórios e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), fato ocasionado pelas alterações de hábitos da sociedade ocidental (MAIA; FIORIO; SILVA, 2018).

Entre as principais enfermidades causadas por essas modificações de estilo de vida está o câncer, doença causada pelo desenvolvimento desalinhado de células que envolvem tecidos e órgãos, conseguindo avançar para diferentes áreas do corpo (MAIA; FIORIO;

SILVA, 2018). Devido a sua progressiva ocorrência, o câncer firmou-se um problema de saúde pública. Conforme a Organização Mundial de Saúde (2019) pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*), no ano de 2018 houve cerca de 18,1 milhões de casos de câncer em todo o mundo, destes, 9,5 milhões acometendo o sexo masculino e 8,5 milhões o sexo feminino. Avalia-se que no ano de 2040 decorram 29,5 milhões de novos casos comprovados da doença.

Entre os tipos mais frequentes de câncer está o de cólon, que no Brasil, calcula-se 17.380 novos casos de câncer de cólon e reto em homens e 18.980 em mulheres para os anos de 2018 e 2019, equivalendo a um risco calculado de 16,83 novos casos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres. Com base em dados como estes, este tipo de câncer é apresentado como a terceira maior causa no mundo, assim como no Brasil, o terceiro maior fator em homens e o segundo entre as mulheres (INCA, 2017).

Os fatores de risco dessa neoplasia podem ser tanto internos, como a pré-disposição genética e a inaptidão da defesa imunológica, quanto externos, como práticas alimentares, estilo de vida e o meio ocupacional (MAIA; FIORIO; SILVA, 2018). Além de os fatores genéticos e ambientais exercerem uma função significativa na evolução da doença, o comprometimento de comunidades microbianas também tem tornado atualmente reconhecido e relacionado ao câncer colorretal (CCR) (KAHOULI et al., 2016). Segundo Gao et al. (2015), uma das características comuns dos fatores de risco é que todos sejam capazes de provocar modificações na estrutura da microbiota intestinal, desencadeando o CCR.

Em virtude da multiplicidade da microbiota intestinal, é extremamente complexo elucidar a constituição da microbiota intestinal saudável ou associada com patologias, mas indícios progressivos indicam que as modificações na formação da microbiota intestinal conseguem contribuir para o meio intestinal saudável ou patológico (JANDHYALA et al., 2015).

A homeostase intestinal é capaz de ser naturalmente colocada em perigo por distúrbios da microbiota comum, ocasionando uma consequência prejudicial ao hospedeiro. A disbiose pode acarretar a inflamação e dano ao tecido da mucosa, que apresenta uma predisposição para doenças inflamatórias do intestino, câncer colorretal e síndrome do intestino irritável (SILVEIRA, 2017).

As cirurgias como a colostomia são um dos principais tratamentos do CCR, associada à radioterapia e/ou quimioterapia, o que traz efeitos colaterais, implicando na condição nutricional e na qualidade de vida do paciente. Neste contexto, a utilização de microrganismos probióticos vem sendo recomendada na prevenção e no tratamento de infecções e nas disfunções do trato gastrointestinal, apresentando como primordial benefício o efeito promissor acerca do desenvolvimento da microbiota comensal do intestino, uma vez que garante a proporção efetiva entre os agentes deletérios e as bactérias que são indispensáveis para a atividade adequada do organismo (SILVEIRA, 2017).

Além disso, muitas estratégias de enorme relevância tem indicado o consumo de probióticos em terapias coadjuvantes no intuito de facilitar a redução do desconforto no quadro clínico do paciente com CCR, contribuindo para a diminuição dos sintomas, prevenindo contra infecções bacterianas, evitando e reduzindo a ocorrência de diarreias, regenerando de forma mais rápida a função intestinal e progredindo a resposta ao estresse sistêmico e da imunidade sistêmica, bem como minimizando implicações pós-cirúrgicas (JACOBY, 2017).

Tais resultados podem ser observados num estudo que utilizou três tipos de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecalis*) em pacientes que se submeteram a ressecção do câncer colorretal obtendo a redução da produção de endotoxinas, da translocação bacteriana no intestino e do crescimento de bactérias patogênicas como a *Escherichia coli* (ZHANG et al., 2012). Outra pesquisa identificou que a

utilização dos probióticos em indivíduos que fizeram a cirurgia do cancro colorretal tiveram uma recuperação mais rápida da função intestinal e uma menor ocorrência de diarreia, diminuindo o tempo de alta hospitalar (YANG et al., 2016).

Nessa perspectiva, o referente estudo tem como objetivo averiguar a efetividade dos probióticos como coadjuvantes na prevenção e/ou no tratamento do câncer colorretal, levando em consideração a importância do que esta temática tem a ofertar para a saúde humana.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CARCINOGENESE E CÂNCER COLORRETAL

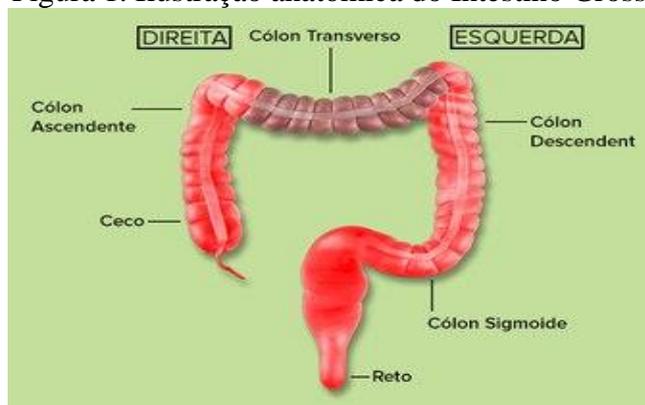
Em virtude das grandes mudanças no estilo de vida e nas condições ambientais, o câncer vem se tornando uma preocupação para a saúde em todo o mundo. Normalmente classificado como uma única doença, o câncer na realidade representa mais de 100 tipos diferentes, que se origina pelo crescimento desalinhado de células que podem invadir tecidos e órgãos, espalhando-se por todo o corpo (GRANT; HAMILTON, 2012).

Estima-se que no Brasil, no ano de 2018, serão identificados 582.590 mil novos casos de câncer, principalmente nas regiões Sudeste e Sul respectivamente. Desses, 36.360 mil sendo do câncer de cólon e reto (INCA, 2017).

A evolução da maioria das células normais passa pelo processo de crescimento, multiplicação e morte ordenada, diferentemente das células cancerosas, que ao invés de morrerem, continuam crescendo de modo incontrolável, sofrendo alterações no DNA dos genes, permitindo assim, a ativação e transformação de proto-oncogenes (genes especiais que quando inativados não modificam seu crescimento normal) em oncogenes, responsáveis por tornar as células em malignas e promover a evolução do tumor. Portanto, o câncer é considerado um transtorno que ocorre na célula, determinada pela diminuição no controle da divisão celular e pela habilidade de invadir diversas estruturas orgânicas (SOUZA, 2019).

Para o Instituto Nacional de Câncer (2017), o câncer colorretal será classificado como a terceira neoplasia mais presente em todo o mundo, em relação ao Brasil, a terceira maior causa em homens e a segunda entre as mulheres. O cólon constitui a região mais presente de neoplasias primárias como adenomas e adenocarcinoma. O câncer de cólon e reto afeta a parte distal do reto e sigmoide, como também ceco, cólon ascendente e transversal (Figura 1). Sua origem se dá pela mutação genética de células da mucosa colônica normal, progredindo para pólipos adenomatosos (SILVA; ERRANTE, 2016).

Figura 1. Ilustração anatômica do Intestino Grosso



Fonte: Chustecka (2016).

Para Polakowski (2015), o câncer colorretal pode ser esporádico ou hereditário. A forma esporádica acontece em indivíduos que não apresentam histórico familiar da doença, já

a hereditária, advém em consequência de um gene defeituoso herdado dos pais. As duas espécies principais de câncer colorretal hereditário são, o câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC) e a polipose adenomatosa familiar. O HNPCC, igualmente denominado como Síndrome de Lynch, ocorre em 3% a 5% dos pacientes identificados com câncer colorretal. Tal síndrome define-se por distúrbio de herança autossômica dominante, com carcinogênese acelerada em virtude da mutação nos genes de reparo de DNA, que param de produzir proteínas que os reconhecem e os reparam, após erros na replicação. Nestas situações, verifica-se a origem da neoplasia em idades mais precoces do que na forma esporádica, em média aos 45 anos, e há preferência pelo cólon direito. O tumor relacionado à polipose adenomatosa familiar é mais raro, acometendo em torno de 1% dos casos. Tal síndrome é doença autossômica dominante, provocada por mutação no gene APC (Polipose adenomatosa coli), e é definida pelo desenvolvimento gradativo de inúmeros pólipos adenomatosos no intestino grosso. Habitualmente, ocorre em torno da segunda ou terceira década de vida.

O câncer colorretal tem causas multifatoriais, e sua gênese está atribuída ao envelhecimento populacional, doenças inflamatórias do intestino, sedentarismo, inatividade física, obesidade, diabetes, má alimentação, uso do tabaco, assim como, fatores genéticos (WALUGA et al., 2018).

2.2 INTESTINO, MICROBIOTA INTESTINAL E DISBIOSE

O intestino é o maior órgão imunológico do corpo, tornando-se essencial para o organismo humano. Executa diversas atividades que vão além de digestão, absorção e excreção, responsável também por propiciar barreira contra patógenos e antígenos do lúmen intestinal (GENEROSO, 2010). A barreira intestinal é protegida por mecanismos de defesa imunológicos, como imunoglobulina A e o tecido linfóide. Essa barreira defende o hospedeiro do ataque da própria microbiota ou de toxinas (VIANA; TOSTES; MOREIRA, 2016).

Acredita-se existir mais de 100 trilhões de microrganismos comensais e simbióticos no trato gastrointestinal, especialmente bactérias, dentre as quais predominam dois filos, Firmicutes e Bacteroidetes, em sua maioria na porção distal do intestino grosso (GONZAGA, 2015; SANKAR et al., 2015). A colonização microbiota no intestino é desencadeada logo após o nascimento, transformando-se durante a infância até começar se estabilizar, seguindo o indivíduo por toda a vida (TSAI et al., 2019).

A relação habitual entre as bactérias intestinais e seu hospedeiro é uma interação simbiótica. A existência de uma enorme quantidade de estruturas linfóides constituídas na mucosa do intestino delgado (placas de Peyer) e do intestino grosso (folículos linfóides isolados) indica a importante influência das bactérias intestinais na função imunológica. O epitélio que envolve estas estruturas é caracterizado pela captação e amostragem de antígenos, e compreende centros germinais linfóides para incentivo de respostas imunes adaptáveis ou adquiridas. No cólon, os microrganismos proliferam fermentando os substratos disponíveis da dieta ou a partir de secreções endógenas e colaboram para a nutrição do hospedeiro (GONÇALVES et al., 2016)

A microbiota intestinal fornece inúmeras substâncias, como os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), que são produtos finais da fermentação bacteriana anaeróbica da fibra dietética no intestino, gerando o aumento da barreira das células epiteliais e a função das células imunes anti-inflamatórias, serotonina e lipopolissacarídeos (LPS), que atuam como mediadores não só das funções fisiológicas, como para agentes patogênicos (BOURASSA, 2016). Segundo Jandhyala et al. (2015), esses microrganismos efetuam um significativo papel na manutenção da homeostase intestinal, englobando o metabolismo dos nutrientes, a síntese de vitamina K e B12, o metabolismo dos xenobióticos e bactérias comensais frequentes que intervêm no ataque de patógenos, e preservação do trabalho da barreira intestinal.

Se as alterações na formação da microbiota encontram-se além da capacidade de resistência da microbiota, tem como resultado modificação permanente da sua composição em comparação com a de pessoas saudáveis. Essas variações na flora intestinal promovem sérios danos, uma delas é a disbiose, em que a relação simbiótica proveniente entre o hospedeiro e a microbiota intestinal é impedida, considerando a possibilidade de ser o agente causador de inúmeras patologias, como as doenças inflamatórias intestinais, obesidade, diabetes do tipo 2, esteatose hepática, autismo e doenças malignas, como o câncer colorretal (POLAKOWSKI, 2015; MINEMURA; SHIMIZU, 2015).

A disbiose acarreta a incapacidade de reter micróbios deletérios associada à resposta inflamatória ou imune inconstante contra comensais, causando uma lesão tecidual aguda e crônica grave, sendo constatado por exemplo, nas doenças inflamatórias do intestino (IBD), especificamente a doença de Crohn e colite ulcerativa (GONZAGA, 2015). Passos e Moraes-Filho (2017) complementam, ao enfatizar que a disbiose pode acarretar inúmeras alterações na microbiota, podendo acabar em ativação crônica do sistema imune e no desenvolvimento de um meio pró-inflamatório, colaborando para o progresso de lesões neoplásicas no intestino.

2.3 RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL, DIETA E ESTILO DE VIDA NA TUMOGÊNESE

Atualmente, supõe-se que 30% a 40% de diversos tipos de câncer estejam relacionados a alimentos, nutrição e demais fatores de estilo de vida, tornando o câncer uma doença como algo evitável (ALMEIDA et al., 2019). Apesar da dieta ser classificada a causa principal de compostos mutagênicos, divergentes de outros aspectos ambientais, a ligação entre a dieta e o câncer não pode ser linear, já que existem outras relações para sua disseminação, como tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo e exposição a tóxicos ambientais, mas a alimentação apresenta influência sobre a evolução do câncer (ZITVOGEL; PIETROCOLA; KROEMER, 2017).

Diversas pesquisas denotam que as dietas pouco saudáveis oferecem riscos para o surgimento de câncer colorretal, especialmente as que compreendem o excesso de carnes vermelhas, gordura animal e alimentos extremamente processados, produtos que são preparados em altas temperaturas, ocasionando a formação de amins heterocíclicas mutagênicas e carcinogênicas, como também de compostos N-nitrosos (PERICLEOUS; MANDAIR; CAPLIN, 2013).

Para Font-Burgada, Sun e Karin (2016), a dieta é capaz de propiciar a obesidade, a qual está diretamente relacionada a inflamações crônicas, trazendo ao tecido adiposo um aumento na quantidade de células imunes pró-inflamatórias, favorável a iniciação e propagação do câncer.

Existem referências, epidemiológicas e experimentais, ratificando a nutrição e os alimentos como importantes moduladores para a origem e/ou tratamento do tumor, enfatizando os benefícios de uma dietoterapia rica em alimentos funcionais e nutracêuticos, tais como peptídeos e proteínas, ácidos graxos poli-insaturados, fibras dietéticas, oligossacarídeos, vitaminas, minerais, antioxidantes, probióticos e prebióticos. De forma especial, destaca-se a habilidade moduladora imunológica de probióticos, transformando-se em uma possível estratégia adjuvante na prevenção e tratamento do câncer no intestino (EL SOHAIMY, 2012).

2.4 PROBIÓTICOS E CÂNCER COLORRETAL

De acordo com Salgado e Campidelli (2017), a palavra probióticos, de origem grega, quer dizer “pela vida”. Era utilizado no princípio como oposto de antibiótico, uma vez que constituíam compostos favoráveis a multiplicação de bactérias benéficas. Para a legislação

brasileira, são microrganismos vivos que através da administração de doses adequadas, são capazes de conferir benefícios a saúde do hospedeiro (MINISTÉRIO DE SAÚDE / AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018). Conseguem expor ganhos em torno de ambientes ácidos do estômago e garantir uma homeostase microbiana, dificultando o crescimento de células patogênicas nocivas à saúde, contribuindo para a manutenção da saúde intestinal (SALGADO; CAMPIDELLI, 2017).

A grande maioria dos microrganismos considerados como probióticos compreendem a classe de bactérias gram-positivas, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, correspondendo as mais oriundas no intestino humano, por demonstrar maior apropriação às necessidades fisiológicas do hospedeiro. No entanto, são utilizados outros gêneros como *Lactococcus latis* e *Saccharomyces boulardii* (CARDOSO; FLORENCE, 2015). O seu consumo deve ser diário, por meio da alimentação e suplementos dietéticos, em proporções suficientes para trazer vantagens ao hospedeiro (VIANA; TOSTES; MOREIRA, 2016).

Como Salgado e Campidelli (2017) descrevem, os mecanismos de ação das bactérias probióticas não estão totalmente elucidadas. Sabe-se que alguns métodos modificam a composição bacteriana intestinal, coibindo a formação de bactérias patogênicas no intestino. Outra possível explicação seria o fato de os probióticos competirem por nutrientes e/ou disputarem com linhagens patogênicas pelos mesmos sítios de ligações. Também podem atuar impedindo a aderência de patógenos pela efetividade em metabolizar os nutrientes, através da formação de substâncias antibacterianas, que reduzem o pH do lúmen, tal como, pela junção à parede intestinal com entrave de aderência e mutação de organismos patogênicos.

Tais micróbios influenciam, além disso, a defesa imunológica da mucosa através do crescimento da resposta imunológica inata e interfere no equilíbrio da resposta inflamatória por regulação da exposição de citocinas pró e anti-inflamatórias. O mecanismo de ação dos probióticos no aspecto imunológico, acredita-se dispor de alguns probióticos fagocitados pelas células aptas na identificação de antígeno, capazes de produzir citocinas. Bem como, fomentam os linfócitos B a gerar anticorpos, principalmente imunoglobulina A secretória, intensificando o sistema imunológico (VIANA; TOSTES; MOREIRA, 2016).

Os probióticos obtêm ênfase especialmente por ocasionar vantagens à saúde, sendo importante mencionar o equilíbrio da flora intestinal após a administração de medicamentos, a elevada captação e disponibilidade de minerais, a geração de vitaminas, o incentivo do sistema imunológico e o bloqueio de bactérias patogênicas (NAKANDAKARE et al., 2013).

Esses microrganismos vivos demonstram implicações positivas sobre a toxicidade do tratamento anticâncer, substanciando os efeitos colaterais associados ao tratamento da doença. Os probióticos são organismos benéficos vivos e estes micróbios podem assegurar um meio salutar para o sistema intestinal. Muitos recursos explanam o papel preventivo dos probióticos nos riscos de câncer de cólon, existindo indicativos científicos e diversos estudos in vitro e in vivo quem recomendam a utilização de probióticos na prevenção do câncer de cólon (KUMAR, 2015).

Outras pesquisas in vitro comprovaram que a parede celular das bactérias ácidos-lácticas pode interagir com aminas heterocíclicas, como também, reprimir o acúmulo fecal de enzimas, mutagênicos e sais biliares secundários, compreendidos na carcinogênese (DALLAL et al., 2015). Sah et al. (2014) enunciaram a eficácia de estirpes probióticas em iogurtes estabelecendo peptídeos antioxidantes como exercício de erradicação de radicais livres, podendo levar a diminuição do estresse oxidativo no lúmen, dificultando ou protelando o surgimento do cancro colorretal.

Embora os resultados sejam promissores, mais análises intrínsecas são imprescindíveis para corroborar os efeitos e instituir o papel da microbiota no crescimento do cancro, com o intuito de estabelecer finalidades terapêuticas (GARCÍA-CASTILLO et al., 2016).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter exploratório, possibilitando maiores conhecimentos sobre um conteúdo específico. Segundo Vieira e Hossne (2015), a revisão de literatura é definida como a composição de diversas pesquisas, efetivada para apresentar de forma mais adequada a ciência existente sobre um tema específico, com descrição clara dos parâmetros de inserção dos trabalhos.

O estudo foi elaborado por Anais e Periódicos classificados pelo comitê CAPES como de ampla influência mundial, bem como estudos de livros e sites científicos, especificamente: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e Science Direct, selecionando os artigos de grande magnitude divulgados no período apreendido entre 2012 e 2019 (Figura 1), que expuseram referências pertinentes ao assunto em questão.

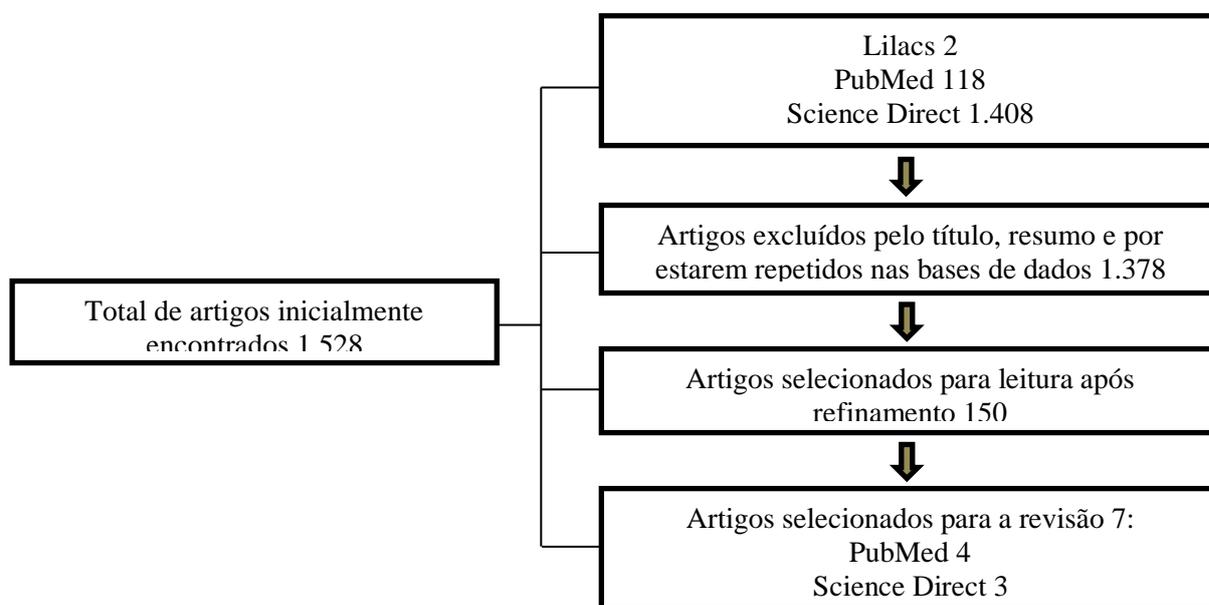


Figura 1. Diagrama evidenciando o processo de seleção dos estudos

Foram considerados trabalhos publicados acerca do tema Probióticos como coadjuvante na prevenção e/ou no tratamento do Câncer Colorretal, para a prática do estudo, e os descritores: “Probióticos”, “Câncer colorretal” e “Microbiota Intestinal”.

O critério de inclusão se deu com a procura de artigos a fim de selecionar o conteúdo que expusesse maior relevância com o tema, levando em consideração pesquisas *in vitro* e em humanos publicados na língua portuguesa e inglesa que avaliaram o efeito dos probióticos no câncer colorretal e excluídos os que não se enquadrassem nesses critérios.

Das 1.528 publicações encontradas, foram escolhidos 150 artigos para a leitura após o refinamento, sendo em seguida selecionados os estudos que atenderam os critérios de inclusão relatados anteriormente. Por consequência, 7 pesquisas foram escolhidas para compor a amostra desta revisão, realizando sua leitura na íntegra (Quadro 1), sendo estas, ensaios clínicos randomizados e publicados na língua inglesa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro a seguir apresenta os autores, ano de publicação, objetivos, amostra e resultados dos artigos designado para esta revisão:

Título/Autor	Objetivo	Amostra	Resultados
--------------	----------	---------	------------

<p>Efeitos do probiótico <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i> na atividade de células tumorais colorretais (CaCo2).</p> <p>DALLAL et al (2015)</p>	<p>Investigar os efeitos diretos dos <i>Lactobacillus</i> probióticos nas células tumorais.</p>	<p>Estirpes de <i>Lactobacillus acidophilus</i> (ATCC 4356); Estirpes de <i>Lactobacillus casei</i> (ATCC 39392)</p>	<p>Os sobrenadantes de <i>Lactobacillus</i> reduziram a proliferação celular e aumentaram a apoptose celular, sem efeito considerável na necrose celular. O extrato de <i>Lactobacillus</i> diminuiu a proliferação celular, aumentou a apoptose celular e levou à necrose celular. Os sobrenadantes e os extratos celulares dos agentes probióticos reduziram a migração e invasão das células.</p>
<p>Probióticos pré-operatórios diminuem complicações infecciosas pós-operatórias do câncer colorretal.</p> <p>ZHANG et al (2012)</p>	<p>Explicar os efeitos dos probióticos bífidos triplos orais entre pacientes com câncer colorretal.</p>	<p>60 pacientes adultos e idosos (com idade entre 45 e 90 anos), de agosto de 2006 e junho de 2007</p>	<p>Foi observado aumento na contagem de <i>Bifidobacterium</i> e redução de <i>Escherichia coli</i> nos pós-operatório no grupo tratado, além de níveis mais baixos de endotoxinas, Ácidos D-láticos, proteína sérica C-reativa e interleucina-6, assim como, níveis mais altos de imunoglobulina A e G.</p>
<p>Os efeitos do tratamento probiótico perioperatório na concentração sérica de zonulina e subsequentes complicações infecciosas pós-operatórias após cirurgia de câncer colorretal: um ensaio clínico randomizado, duplo-centro e duplo-cego.</p> <p>LIU et al (2013)</p>	<p>Definir os efeitos peri-operatórios de probióticos nas concentrações séricas de zonulina e o efeito subsequente nas complicações infecciosas pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia colorretal.</p>	<p>150 pacientes adultos e idosos (com idade entre 25 e 75 anos) de abril de 2007 a dezembro de 2011</p>	<p>O índice de infecções para o grupo de probióticos foi menor do que no grupo controle. No grupo de probióticos houve a redução sérica de zonulina, do tempo de febre pós-operatória, duração de antibioticoterapia e taxa de complicações infecciosas no pós-operatório.</p>
<p>Efeitos de 12 semanas de suplementação com probióticos na qualidade de vida em sobreviventes de câncer colorretal: Um</p>	<p>Averiguar o efeito da suplementação de probióticos sobre sintomas intestinais e qualidade de vida em pacientes com câncer colorretal.</p>	<p>60 pacientes (com idade superior a 20 anos) de fevereiro de 2012 a dezembro de 2012.</p>	<p>Após 12 semanas, o grupo tratado reduziu consideravelmente a proporção de sintomas irritáveis do intestino, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com câncer colorretal e à</p>

estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. LEE et al (2014)			fadiga comparado ao grupo placebo.
Prevenção de diarreia induzida por irinotecano por probióticos: um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. MEGO et al (2015)	Determinar a efetividade dos probióticos na prevenção da diarreia induzida por irinotecano devido à redução da atividade intestinal da beta-d-glucuronidase.	46 pacientes (com idade superior a 18 anos) de janeiro de 2011 a novembro de 2013.	A administração de probióticos levou a uma redução na incidência de diarreia grave grau 3 ou 4, diminuindo a utilização de medicamentos antidiarreicos, e na ocorrência de enterocolite. Não houve infecção originada por cepas probióticas registradas.
Um regimento de quatro probióticos reduz as complicações pós-operatórias após cirurgia colorretal: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. KOTZAMPASSI et al (2015)	Avaliar a eficácia de uma nova formulação de quatro probióticos como profilaxia para complicações após cirurgia colorretal.	164 pacientes (com idade superior a 18 anos) de abril de 2013 a julho de 2014	A administração de probióticos reduziu consideravelmente a taxa de todas as principais complicações pós-operatórias, como pneumonia, infecções do sítio cirúrgico e vazamento anastomótico. O tempo de alta hospitalar também foi reduzido.
O efeito do tratamento probiótico perioperatório para o câncer colorretal: resultados a curto prazo de um estudo controlado randomizado. YANG et al (2016)	Avaliar principalmente os resultados anti-infecciosos do tratamento probiótico perioperatório em pacientes que recebem a cirurgia respectiva do câncer colorretal confinado.	60 pacientes (com idade entre 25 e 80 anos) de novembro de 2011 a setembro de 2012.	O primeiro flato e a primeira defecação melhoram nos pacientes tratados. A ocorrência de diarreia foi menor no grupo tratado. Não houve diferenças em outras complicações infecciosas e não infecciosas, incluindo infecção de ferida, pneumonia, infecção do trato urinário, vazamento anastomótico e distensão abdominal.

Quadro 1: Dados obtidos na revisão.

Há tempos os probióticos vem chamando atenção de cientistas de várias áreas como um potencial agente preventivo para o câncer colorretal devido seu efeito antioxidante, anti-inflamatório, antiproliferativo e antitumoral. Diante do contexto, Sepp et al. (2018) realizaram um estudo com 71 pacientes saudáveis, dos quais, 42 destes indivíduos utilizaram probióticos

de Kefir contendo *Lactobacillus fermentum* ME-3 por 8 semanas, resultando no crescimento da diversidade de espécies de *Lactobacillus* na microbiota intestinal. Para os autores, a administração de *Lactobacillus fermentum* possui a capacidade de reduzir o desenvolvimento de doenças como, doença inflamatória intestinal e câncer colorretal tornando uma proposta efetiva na prevenção destas patologias (SEPP et al., 2018).

Além da prevenção, os probióticos recebem destaque pela eficácia no tratamento do câncer colorretal, auxiliando na redução de sintomas intestinais, inflamações ou sepse em pacientes no período pós-operatório. Assim sendo, no quadro 1, foram expostas as pesquisas selecionadas para o presente estudo segundo autor, título, objetivo, amostra e resultados, buscando identificar, de alguma maneira, a utilização dos probióticos como coadjuvantes no tratamento do câncer colorretal.

Segundo Dallal et al. (2015), os tratamentos comuns do câncer colorretal diminuem consideravelmente a qualidade de vida do paciente, sendo necessário utilizar estratégias eficazes de prevenção para lidar com esse tipo de doença. Os probióticos podem auxiliar nesse tipo de prevenção, uma vez que produzem diferentes tipos de bacteriocinas, que reduzem o surgimento de infecções bacterianas intestinais, protegendo dessa forma o intestino de lesões pré-cancerígenas.

Os probióticos da família *Lactobacillus* apresentam efeitos imunomoduladores, tornando-se uma opção profilática contra as neoplasias malignas gastrointestinais, principalmente as colorretais. Isto se deve a seus efeitos anticarcinogênicos, antimutagênicos, de ativação imunológica do hospedeiro, bem como mecanismos que alteram a diferenciação celular, a expressão genética, a motilidade colônica e o tempo de trânsito (DALLAL et al., 2015).

Hiraishi et al. (2019) realizaram uma pesquisa com extrato de *Lactobacillus plantarum* e observaram um efeito antitumoral sobre as células cancerígenas colorretais. O extrato de *Lactobacillus plantarum* conseguiu eliminar significativamente a proliferação de células do câncer colorretal e induzir apoptose por meio da resposta ao estresse do retículo endoplasmático e de algumas vias de sinalização. Esses resultados confirmaram o estudo de Dallal et al. (2015) que ao utilizar sobrenadantes e extrato de dois tipos de *Lactobacillus*, *acidophilus* e *casei*, tiveram a redução no crescimento de células tumorais e o aumento de apoptose celular.

Os estudos de Baldwin et al. (2010) demonstraram que os probióticos *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* desempenharam diferentes atividades de acordo com as várias vias de regulação da proliferação celular, uma vez que podem exercer múltiplas propriedades imunológicas e fisiológicas nos diversos estados de câncer, melhorando não somente o funcionamento do sistema imunológico como também inibindo os fenótipos de células malignas na região do colón e reto, contribuindo desse modo para prevenção de sua incidência.

Ao examinar os estudos de Zhang et al. (2012), Liu et al. (2013), Kotzampassi et al. (2015) e Yang et al. (2016) sobre a efetividade dos probióticos no período perioperatório do câncer colorretal, observou-se que estes podem prevenir complicações infecciosas decorrentes do processo pós-cirúrgico. Essas implicações surgem porque algumas bactérias, que vivem no lúmen intestinal, podem atuar como fonte de complicações secundárias na região gastrointestinal (ZHANG et al., 2012).

A interação entre microrganismos intestinais e hospedeiro ocorre em três níveis: no lúmen intestinal, auxiliando na digestão dos alimentos e mantendo uma resistência à colonização de bactérias, naturalmente patogênicas; na barreira da mucosa intestinal, protegendo o interior do indivíduo à invasão de patógenos; e no sistema imunológico, induzindo a proliferação das células T e B com potencial resposta imunológica sistêmica. Entretanto, essas mesmas bactérias da microbiota intestinal podem afetar a homeostase do

hospedeiro, uma vez que algumas podem se tornar patógenos, agindo como fonte principal de infecções pós-cirúrgicas (VAN SANTVOORT et al., 2008).

Para Yang et al. (2016) diversos fatores externos e internos podem estar relacionados as causas de infecções pós-operatórias, dentre elas, a translocação bacteriana regida pela disbiose intestinal, e a utilização inadequada de medicamentos e quimioterapia. O excesso ou mal-uso desses medicamentos influenciam a muitos problemas diarreicos provocado pela grande diferença bacteriana no intestino (PAIXÃO; CASTRO, 2016). A redução da barreira imunológica intestinal também está envolvida a possíveis complicações no processo de recuperação após a cirurgia, com o aumento na permeabilidade intestinal e as modificações na estrutura do epitélio pode-se levar um aumento de antígenos no local e acarretar vários tipos de inflamações (MAIA; FIORIO; SILVA, 2018).

O tratamento com probióticos é utilizado com o objetivo de promover a homeostase do intestino, trazendo efeitos positivos no sistema imunológico, atuando no aumento da atividade fagocitária e na síntese de IgA, tal como, na realização de compostos antimutagênicos do cólon (NASPOLINI, 2012).

Ao analisar o estudo de Zhang et al. (2012), verificou-se que os probióticos orais (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecalis*) que colonizam as regiões intestinais ativamente, competem com os microrganismos patogênicos pela adesão intestinal, diminuindo sua capacidade em produzir endotoxinas como também, ácidos D-lácticos e interleucina-6, inibir o crescimento da *Escherichia coli* e reduzir a translocação intestinal dos mesmos através da mucosa. Deste modo, ao longo desse estudo percebeu-se que a utilização de probióticos antes da cirurgia surte eficácia na redução de infecções após o processo cirúrgico, uma vez que essas substâncias inibem o crescimento de bactérias deletérias e mantem os níveis de IgA e IgG.

Kotzampassi e colaboradores (2015) corroboram com Zhang et al. (2012), ao afirmar em seu estudo que a utilização de uma mistura de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Saccharomyces boulardii*) no período perioperatório, levou a redução de complicações infecciosas no pós-operatório.

Esta diminuição dos processos patológicos pós-cirúrgicos deve-se a capacidade dos probióticos de restringir a translocação bacteriana, ao limitar o aumento da permeabilidade intestinal depois da cirurgia. Isto foi evidenciado pela detecção de níveis séricos reduzidos de zonulina, um biomarcador da permeabilidade do intestino, uma vez que, segundo a pesquisa de Liu et al. (2012), a elevação das concentrações séricas de zonulina está diretamente relacionada a um aumento da porosidade intestinal para o deslocamento bacteriano ao longo da mucosa, o que facilita a instalação do quadro de sepse após o processo cirúrgico. Portanto, a administração perioperatória dos probióticos em pacientes submetidos à colectomia auxilia na minimização da concentração sanguínea desse biomarcador, reduzindo assim a taxa de sepse, da duração do tempo de piroxia no período pós-operatório, o que diminui o período de antibioticoterapia.

Outro ponto relevante que pôde ser identificado, foi a redução da toxicidade gastrointestinal induzida por agentes quimioterápicos, ao ser administrado uma fórmula probiótica, visto que os dados obtidos no artigo de Mego et al. (2015), apontaram a utilização dessas cepas de forma eficaz com esta finalidade. Ainda nesta pesquisa notou-se que essas substâncias previnem o desenvolvimento de diarreias em pacientes com câncer colorretal metastáticos tratados com quimioterapia.

Yang et al. (2016) ratifica os achados de Liu et al. (2012) e Mego et al. (2015), ao identificar que a aplicação dos probióticos minimizam os quadros de diarreia e de sepse. Além disso, os autores evidenciaram a queda do risco de desnutrição, das complicações infecciosas e do tempo de internação, em pacientes que se submeteram a cirurgia de câncer colorretal.

Determinando, assim, que essas substâncias implicam na recuperação mais rápida da função intestinal.

O estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, executado por Lee e colaboradores (2014), revelou resultados positivos dos probióticos nos sintomas intestinais, na qualidade de vida, na fadiga e na saúde mental de pessoas com carcinogênese colorretal. Assim como no estudo de Lee et al. (2014), Ohigashi et al. (2011) realizou uma pesquisa em que 63 pacientes que se submeteram a ressecção do câncer colorretal foram manipulados com probióticos do tipo *Bacillus natto* e *Lactobacillus acidophilus* durante 3 meses e obtiveram vantagens quanto a funcionalidade intestinal e o bem-estar destes indivíduos.

A ingestão de probióticos trouxe benefícios a saúde humana, principalmente em pacientes com sintomas da Síndrome do Intestino Irritável. Além do mais, essas substâncias promovem efeitos quimio-preventivos, aumentando a função imunológica do hospedeiro, como também a recuperação do quadro de disbiose e a redução de complicações pós-cirúrgicas, quando administrados no período perioperatório (LEE et al., 2014).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas estratégias vêm sendo estudadas por cientistas a fim de impedir e/ou minimizar os efeitos provocados pelo câncer colorretal, entre elas os probióticos. De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa a administração dos probióticos mostrou-se uma eficaz estratégia dietética como coadjuvante na prevenção do câncer colorretal, do mesmo modo que no tratamento deste tumor, auxiliando na redução de complicações pós-cirúrgicas como diarreia e infecções. Mas apesar dos resultados promissores, faz-se imprescindível o desenvolvimento de novas pesquisas, já que a quantidade de estudos em humanos ainda é bastante restrita dificultando sua análise.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. V. *et al.* Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. **World J Gastroenterol**, Italy, v. 25, ed. 2, p. 151-162, jan. 2019. DOI 10.3748/wjg.v25.i2.151. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337022/>. Acesso em: 12 de março de 2019.
- BALDWIN, C. *et al.* Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. **Nutrition and cancer**, Canadá, v. 62, ed. 3, p. 371-378, mar. 2010. DOI 10.1080/01635580903407197. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/42807934_Probiotic_Lactobacillus_Acidophilus_and_L_Casei_Mix_Sensitize_Colorectal_Tumoral_Cells_to_5-Fluorouracil-Induced_Apoptosis. Acesso em: 13 de junho de 2019.
- BOURASSA, M. W. *et al.* Butyrate, Neuroepigenetics and the Gut Microbiome: Can a High Fiber Diet Improve Brain Health?. **Neurosci Lett**, Nova York, v. 625, p. 56-63, jun. 2016. DOI 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4903954/>. Acesso em: 07 de março de 2019.
- CARDOSO, B. R.; FLORENCE, A. C. R. Prebióticos e probióticos. Separata de: CHAVES, D. F. S. **Compostos Bioativos dos Alimentos**. 1. ed. São Paulo: Valéria Paschoal Editora Ltda, 2015. cap. 11, p. 244-278. ISBN 978-85-60880-17-1.
- CHUSTECKA, Z. Pesquisa mostra que existem diferenças importantes entre o câncer colorretal à direita versus à esquerda. 2016. Disponível em: <http://portugues.medscape.com/verartigo/6500233>. Acesso em: 17 de julho de 2019.

DALLAL, M. M. S. *et al.* Effects of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* on Colorectal Tumor Cells Activity (CaCo-2). **Archives of Iranian Medicine**, Iran, v. 18, n. 3, p. 167-172, mar. 2015. DOI: 0151803 / AIM.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773690>. Acesso em: 16 de maio de 2019.

EL SOHAIMY, S. A. Functional Foods and Nutraceuticals-Modern Approach to Food Science. **World Applied Sciences Journal**, Egito, v. 20, n. 5, p. 691-708, 2012. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2012.20.05.66119. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/f9c2/3dd60eea111659bd43b58ff763a70ff78824.pdf>. Acesso em: 01 de abril de 2019.

FONT-BURGADA, J.; SUN, B.; KARIN, M. Obesity and Cancer: The Oil that Feeds the Flame. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 23, ed. 1, p. 48-62, jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.015>. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(15\)00630-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413115006300%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(15)00630-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413115006300%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 01 de abril de 2019.

GAO, Z. *et al.* Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. **Molecular Medicine Reports**, China, p. 6119-6127, jul. 2015. DOI: 10.3892 / mmr.2015.4124. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/12/4/6119>. Acesso em: 09 de janeiro de 2019.

GARCÍA-CASTILLO, V. *et al.* Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle. **Journal of Medical Microbiology**, Chile, v. 65, p. 1347–1362, dez. 2016. DOI 10.1099/jmm.0.000371. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000371#tab2>. Acesso em: 31 de maio de 2019.

GENEROSO, S. V. **Leveduras probióticas no processo de translocação bacteriana em modelo experimental de obstrução intestinal em camundongos**. 2010. 98 p. Tese (Doutor em Ciência de Alimentos) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/MBSA-8FMGYZ>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2019.

GONÇALVES, J. L. *et al.* Bases do Sistema Imunológico Associado à Mucosa Intestinal. Separata de: ORIÁ, R. B. *et al.* **Sistema Digestório: Integração básico-clínica**. 1. ed. São Paulo: Edgard Blucher Ltda, 2016. cap. 15, p. 369-387. ISBN 978-85-8039-189-3. PDF (838p.). Disponível em: <https://openaccess.blucher.com.br/article-details/bases-do-sistema-imunologico-associado-a-mucosa-intestinal-20124>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2019.

GONZAGA, M. I. **Caracterização da microbiota intestinal de pacientes com câncer colorretal e sua possível associação com o papilomavírus humano**. 2015. 19 p. Pós-Graduação (Especialista em Oncologia Molecular) - Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata (FACISB), Barretos, 2015. Disponível em: <https://www.hcancerbarretos.com.br/component/attachments/download/254>. Acesso em: 14 de fevereiro de 2019.

GRANT, B. L.; HAMILTON, K. K. Terapia Nutricional Médica para Prevenção, Tratamento e Recuperação do Câncer. Separata de: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap. 37, p. 832-863. ISBN 978-85-352-5512-6.

HIRAIISHI, N. *et al.* Extract of *Lactobacillus plantarum* strain 06CC2 induces JNK/p38 MAPK pathway-mediated apoptosis through endoplasmic reticulum stress in Caco2 colorectal cancer cells. **Biochemistry and Biophysics Reports**, Japan, v. 20, dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100691>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580819301244>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://www.Linca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 22 de janeiro de 2019.

JACOBY, J. T. *et al.* Uso de pré, pró e simbióticos como coadjuvantes no tratamento do câncer colorretal. **Clinical Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 37, n. 3, p. 232-246, 2017. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/72730>. Acesso em: 11 de janeiro de 2019.

JANDHYALA, S. M. *et al.* Role of the normal gut microbiota. **World J Gastroenterol**, India, v. 21, ed. 29, p. 8787-8803, ago. 2015. DOI 10.3748/wjg.v21.i29.8787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>. Acesso em: 09 de janeiro de 2019.

KAHOULI, I. *et al.* Design and validation of an orally administrated active *L. fermentum*-*L. acidophilus* probiotic formulation using colorectal cancer ApcMin/+ mouse model. **Appl Microbiol Biotechnol**, Canadá, v. 101, ed. 5, p. 1999-2019, nov. 2016. DOI 10.1007/s00253-016-7885-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-016-7885-x>. Acesso em: 08 de janeiro de 2019.

KOTZAMPASSI, K. *et al.* A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications After Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **World Journal of Surgery**, Greece, v. 39, n. 11, p. 2776-2783, 2015. DOI 10.1007/s00268-015-3071-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-015-3071-z>. Acesso em: 07 de julho de 2019.

KUMAR, K. S. *et al.* Colon Cancer Prevention through Probiotics: An Overview. **Journal of Cancer Science & Therapy**, Índia, v. 7, n. 2, p. 81-92, fev. 2015. DOI 10.4172/1948-5956.1000329. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/272675953_Colon_Cancer_Prevention_through_Probiotics_An_Overview. Acesso em: 15 de maio de 2019.

LEE, Jee-Yon *et al.* Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Digestive and Liver Disease**, Republic of Korea, v. 46, n. 12, p. 1126-1132, 2014. DOI 10.1016/j.dld.2014.09.004. Disponível em: [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(14\)00701-4/fulltext](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(14)00701-4/fulltext). Acesso em: 09 de julho de 2019.

LIU, Z-H *et al.* The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, China, v. 97, ed. 1, p. 117-126, 2013. DOI 10.3945/ajcn.112.040949. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/97/1/117/4576958>. Acesso em: 16 de junho de 2019.

MAIA, P. L.; FIORIO, B. C.; SILVA, F. R. A influência da microbiota intestinal na prevenção do câncer de cólon. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Ceará, v. 47, n. 1, p. 182-197, jan/mar. 2018. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/281>. Acesso em: 08 de janeiro de 2019.

MEGO, M. *et al.* Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. **Complementary Therapies in Medicine**, Slovakia, v. 23, ed. 3, p. 356-362, 15 out. 2019. DOI 10.1016/j.ctim.2015.03.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229915000539?via%3Dihub>. Acesso em: 22 de julho de 2019.

MINEMURA, M.; SHIMIZU, Y. Gut microbiota and liver diseases. **World J Gastroenterol**, Japan, v. 21, ed. 6, p. 1691-1702, fev. 2015. DOI 10.3748/wjg.v21.i6.1691. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323444/>. Acesso em: 25 de julho de 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/ DIRETORIA COLEGIADA (Brasil). Resolução nº241, de 26 de julho de 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 de julho de 2018. Seção 1, p.97. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/07/2018&jornal=515&pagina=97>. Acesso em: 22 de janeiro de 2019.

NAKANDAKARE, I. B. *et al.* Incorporação de probióticos na dieta para juvenis de tilápias-donilo: parâmetros hematológicos, imunológicos e microbiológicos*. **Bol. Inst. Pesca**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 121 – 135, maio 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/76641>. Acesso em: 03 de maio de 2019.

NASPOLINI, A. M. **Probióticos e prebióticos e sua relação com cancer colorretal**. 2012. 35 p. Monografia de Pós-Graduação (Especialista em Nutrição Clínica) - Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, 2012. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/1078>. Acesso em: 18 de julho de 2019.

OHIGASHI, S. *et al.* Functional Outcome, Quality of Life, and Efficiency of Probiotics in Postoperative Patients with Colorectal Cancer. **Surgery Today**, Japan, v. 41, ed. 9, p. 1200-1206, 2011. DOI 10.1007/s00595-010-4450-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00595-010-4450-6>. Acesso em: 24 de julho de 2019.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro*. **Universitas: Ciência da Saúde**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan/jun. 2016. DOI 10.5102/UCS.V14I1.3629. Disponível em: <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629>. Acesso em: 18 de julho de 2019.

PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. Microbiota intestinal em doenças digestivas. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 54, n. 3, jul/set. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-888208>. Acesso em: 07 de março de 2019.

PERICLEOUS, M.; MANDAIR, D.; CAPLIN, M. E. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. **Journal of Gastrointestinal Oncology.**, Londres, v. 4, n. 4, p. 409-423, dez. 2013. DOI 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819783/>. Acesso em: 29 de março de 2019.

POLAKOWSKI, C. B. **Impacto do uso de simbióticos no pré-operatório de cirurgia por câncer colorretal**. 2015. 64 p. Dissertação (Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/41127>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2019.

SAH, B.N.P. *et al.* Effect of probiotics on antioxidant and antimutagenic activities of crude peptide extract from yogurt. **Food Chemistry**, Australia, v. 156, p. 264-270, fev. 2014. DOI 10.1016/j.foodchem.2014.01.105. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881461400137X?via%3Dihub>. Acesso em: 16 de maio de 2019.

SALGADO, J. M.; CAMPIDELLI, M. L. L. Alimentos probióticos, prebióticos e simbióticos. Separata de: SALGADO, J. **Alimentos funcionais**. 1. ed. São Paulo: Eireli, 2017. cap. 9, p. 196-216. ISBN 978-85-7975-286-5.

SANKAR, S. A. *et al.* The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. **Syst Appl Microbiol**, France, v. 38, ed. 4, p. 276-286, jun. 2015. DOI 10.1016/j.syapm.2015.03.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0723202015000454?via%3Dihub>. Acesso em: 14 de fevereiro de 2019.

SEPP, E. *et al.* The effect of *Lactobacillus fermentum* ME-3 on the intestinal microbiota and urine polyamines content: A double-blind placebo-controlled pilot trial. **Journal of Functional Foods**, Estonia, v. 48, p. 430-438, set. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464618301920>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

SILVA, M.; ERRANTE, P. R. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 13, n. 33, p. 133-140, out/dez. 2016. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/765/u2016v13n33e765>. Acesso em: 31 de janeiro de 2019.

SILVEIRA, D. S. C. **Efeitos imuno-moduladores de *Lactobacillus bulgaricus* no câncer colorretal associado à colite**. 2017. 106 p. Tese de doutorado (Doutor em Ciência) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde-06042018-152811/pt-br.php>. Acesso em: 11 de janeiro de 2019.

SOUZA, T. A. (org.). **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 5. ed. rev. atual. e aum. Rio de Janeiro: INCA: Ministério da Saúde, 2019. 111 p. ISBN 978-85-7318-378-8 (versão eletrônica). Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Acesso em: 25 de julho de 2019.

TSAI, Yu-Ling *et al.* Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. **Journal of Biomedical Science**, Taiwan, v. 26, n. 3, p. 1-8, jan. 2019. DOI 10.1186 / s12929-018-0493-6. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-018-0493-6>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2019.

VAN SANTVOORT, H. C. *et al.* Probiotics in Surgery. **Surgical Research Review**, Holanda, v. 143, ed. 1, p. 1-7, jan. 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.06.009>. Disponível em: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(07\)00368-6/abstract](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(07)00368-6/abstract). Acesso em: 11 de janeiro de 2019.

VIANA, M. L.; TOSTES, M. G. V.; MOREIRA, A. P. B. Compostos Funcionais e seus Efeitos na Saúde Intestinal. Separata de: COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. **Alimentos Funcionais**: Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos. 2. ed. rev. Rio de Janeiro: Rubio, 2016. cap. 33, p. 453-465. ISBN 978-85-8411-054-4.

VIEIRA, S; HOSSNE, W. S. **Metodologia Científica para a Área da Saúde**. 2º edição. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2015. cap. 8, p. 151-165. ISBN 978-85-352-7715-9.

WALUGA, M. *et al.* Pharmacological and dietary factors in prevention of colorectal cancer. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Polônia, v. 69, n. 3, p. 325-336, 2018. DOI 10.26402/jpp.2018.3.02. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149368>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Tomorrow. França. **International Agency for Research on Cancer**, 2019. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 20 de junho de 2019.

YANG, Y. *et al.* The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. **Oncotarget**, China, v. 7, ed. 7, p. 8432-8440, jan. 2016. DOI 10.18632 / oncotarget.7045. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885004/>. Acesso em: 16 de janeiro de 2019.

ZHANG, J-W *et al.* Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer. **Am J Med Sci.**, China, v. 343, ed. 3, p. 199–205, mar. 2012. DOI 10.1097/MAJ.0b013e31823aace6. Disponível em: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)31016-8/fulltext](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)31016-8/fulltext). Acesso em: 11 de janeiro de 2019.

ZITVOGEL, L.; PIETROCOLA, F.; KROEMER, G. Nutrition, inflammation and cancer. **Nature Immunology**, France, v. 18, ed. 8, p. 843-850, jul. 2017. DOI 10.1038/ni.3754. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ni.3754>. Acesso em: 18 de março de 2019.