

O uso de prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento do câncer de colorretal

The use of prebiotics and probiotics on the prevention and treatment of colorectal cancer

El uso de prebióticos y probióticos en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal

Recebido: 26/10/2023 | Revisado: 06/11/2023 | Aceitado: 08/11/2023 | Publicado: 12/11/2023

Renata Lopes Ruiz do Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9004-4428>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: renatalruizsantos@gmail.com

Isabelli Gonçalves Bueno

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3946-0330>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: isabelligbueno@gmail.com

Nicole Valentine Foltram Orosink

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2096-5721>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: nicolevalentineorosink@gmail.com

Gustavo José Vasco Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: gustavo.vasco@ulife.com.br

Resumo

O propósito deste estudo foi conduzir uma revisão bibliográfica sobre a utilização de prebióticos e probióticos como complemento ao tratamento medicamentoso do câncer colorretal, com o intuito de promover a atividade das bactérias benéficas visando à restauração da função saudável da microbiota intestinal. A metodologia empregada na pesquisa foi uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de encontrar estudos, resultados e comprovação do potencial terapêutico na utilização de prebiótico e probióticos na ajuda e no tratamento deste câncer. Os resultados que obtivemos foi que esta utilização ajuda a microbiota intestinal, fazendo com que existam mais bactérias benéficas, que ajudam na digestão, na diminuição dos pólipos intestinais o que leva ao equilíbrio e ao bom funcionamento intestinal. Conclui-se que foi possível observar que a utilização de probióticos e prebióticos têm ação benéfica para a prevenção e o tratamento do câncer do colorretal, pois colaboram para a manutenção da microbiota intestinal, suprimindo o caráter mutagênico, evitando assim uma disbiose e o possível início de um processo de carcinogênese.

Palavras-chave: Probióticos; Prebióticos; Câncer de colorretal; Prevenção; Tratamento; Microbiota; Pólipos intestinais.

Abstract

The purpose of this study was to conduct a literature review on the use of prebiotics and probiotics as a complement to the pharmacological treatment of colorectal cancer, aiming to promote the activity of beneficial bacteria in restoring the healthy function of the intestinal microbiota. The methodology employed in the research was a narrative literature review with the objective of finding studies, results, and evidence of the therapeutic potential in the use of prebiotics and probiotics in aiding and treating this cancer. The results we obtained showed that this usage benefits the intestinal microbiota by increasing the presence of beneficial bacteria, which assist in digestion and reduce intestinal polyps, leading to intestinal balance and proper functioning. It can be concluded that it was possible to observe that the use of probiotics and prebiotics has a beneficial effect on the prevention and treatment of colorectal cancer, as they contribute to the maintenance of the intestinal microbiota, suppressing mutagenic characteristics, thus preventing dysbiosis and the possible initiation of a carcinogenesis process.

Keywords: Probiotics; Prebiotics; Colorectal cancer; Prevention; Treatment; Microbiota; Intestinal polyps.

Resumen

El propósito de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de prebióticos y probióticos como complemento al tratamiento farmacológico del cáncer colorrectal, con el objetivo de promover la actividad de las bacterias beneficiosas con el fin de restaurar la función saludable de la microbiota intestinal. La metodología utilizada en la investigación fue una revisión bibliográfica narrativa con el objetivo de encontrar estudios, resultados y evidencia del potencial terapéutico en el uso de prebióticos y probióticos en la ayuda y tratamiento de este cáncer. Los resultados que obtuvimos muestran que este uso beneficia a la microbiota intestinal, aumentando la presencia de bacterias beneficiosas que ayudan en la digestión y reducen los pólipos intestinales, lo que lleva a un equilibrio y un buen funcionamiento intestinal. Se concluye que se pudo observar que el uso de probióticos y prebióticos tiene un efecto

beneficioso en la prevención y el tratamiento del cáncer colorrectal, ya que contribuyen a mantener la microbiota intestinal, suprimiendo el carácter mutagénico y evitando así la disbiosis y el posible inicio de un proceso de carcinogénesis.

Palabras clave: Probióticos; Prebióticos; Câncer colorrectal; Prevenção; Tratamiento; Microbiota; Pólipos intestinales.

1. Introdução

O câncer é considerado como um nome genérico atribuído para um grupo com mais de 200 doenças. Apesar de existirem muitos tipos de câncer, todos começam da mesma forma através de uma proliferação anormal e descontrolada de células malignas em um hospedeiro (Rodrigues et al., 2019). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) revela-se que o câncer de intestino é considerado como o segundo tipo mais incidente no país, tanto entre homens como em mulheres, atrás somente do câncer de próstata e de mama feminina.

A cada ano do triênio (2023 - 2025) estimam-se 45.630 novos casos de câncer de cólon e reto (ou câncer de intestino) diagnosticados, correspondendo a uma estimativa de risco de 21,10 casos por 100 mil habitantes, sendo 21.970 casos entre os homens e 23.660 casos entre as mulheres (INCA).

O Câncer de intestino é uma doença tratável e frequentemente curável desde que descoberta precocemente, dentre os principais tratamentos temos a cirurgia, sendo uma medida muito utilizada no início do tratamento quando o câncer é no cólon, ou após à radioterapia e quimioterapia nos tumores de reto baixo, neste caso retira-se a parte do intestino afetada e os gânglios linfáticos (estruturas que fazem parte do sistema de defesa do organismo) do abdômen. Existem outras etapas do tratamento, como citado acima, incluem a radioterapia (uso de radiação), em associação ou não à quimioterapia (uso de medicamentos), para diminuir as chances de retorno do tumor. É importante destacar que o tratamento é muito dependente do tamanho, localização e ainda a extensão do tumor. Quando a doença alcança o grau de metástase para o fígado, pulmão, ou outros órgãos, as chances de cura são reduzidas (INCA).

Tratamentos como quimioterapia e radioterapia geram muitos efeitos adversos como náuseas, diarreia, êmese e mucosite, podendo afetar a qualidade de vida do paciente. Desta maneira, muitas estratégias têm sido estudadas para melhorar o tratamento antineoplásico, dentro desse cenário temos a ingestão de probióticos como uma nova opção terapêutica a ser considerada a fim de auxiliar na nutrição e na remissão de efeitos adversos advindos do tratamento (Rodrigues et al., 2019).

Por definição probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro. Já o termo prebiótico refere-se a componentes alimentares não digeridos, de origem vegetal, responsável por estimular o crescimento das bactérias boas no intestino. Em outras palavras são considerados como alimentos para os probióticos. Simbióticos são basicamente a associação entre probióticos e prebióticos, com o intuito de aumentar seus benefícios no organismo (Denipote et al., 2010).

Estudos mostram que o consumo de probióticos podem desencadear efeito antineoplásico em pacientes sadios e protetor em pacientes com câncer já estabelecido (Rodrigues et al., 2019). Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão com base na literatura sobre o uso de prebióticos e probióticos e seus benefícios como coadjuvante ao tratamento medicamentoso do câncer de colorretal e ainda estimular a atividade das bactérias benéficas a fim de recuperar o bom funcionamento da flora intestinal.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão narrativa do conhecimento acerca do assunto disponível na literatura, onde realizou-se uma busca em bases indexadas como Scielo, BVS e na ferramenta de pesquisa Google Acadêmico, priorizando artigos publicados entre 2015 - 2023, com a seguinte estratégia de busca: “Suplementação de probióticos e prebióticos”, “Câncer de

colorretal” e “Microbiota intestinal”. Para essa pesquisa foram utilizados termos em inglês e português priorizando referências com maior fator de impacto.

Realizou-se também buscas manuais nas referências utilizadas nas listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados. Segundo Rother (2007) os artigos de revisão narrativa são considerados amplos e adequados para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto. E ainda desempenha papel fundamental na educação continuada, uma vez que permite que o leitor adquira e atualize o conhecimento sobre um tema específico em um curto período.

Para a inclusão efetiva dos artigos foram selecionados aqueles que tratavam diretamente sobre o escopo deste trabalho, com metodologias bem descritas e textos disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos cujo desfecho fugiam sobre o tema deste trabalho e aqueles considerados como antigos. Após a busca efetiva em bases de dados e a aplicação das estratégias de busca, foram realizadas leituras dos artigos de modo a buscar aqueles que apresentavam maior conformidade com a temática do trabalho. Nos casos em que a leitura do artigo era suficiente, os mesmos eram selecionados e incluídos neste estudo. A análise dos estudos encontrados foram feitas de maneira descritiva.

3. Resultados e Discussão

3.1 Funcionamento da microbiota intestinal

O sistema gastrointestinal é considerado como o segundo maior sistema do corpo, atrás somente do sistema respiratório, sendo responsável pela proteção do organismo contra o meio externo. Dentre suas principais funções temos o reconhecimento, seleção, regulação e ainda absorção de nutrientes (Lima Maia et al., 2018).

O sistema digestivo humano contém cerca de 100 trilhões de bactérias que são consideradas indispensáveis para o bom funcionamento da homeostase gastrointestinal. A microbiota intestinal refere-se ao conjunto de bactérias presentes nesse ambiente que desempenham um importante papel auxiliando na absorção de alimentos, conferindo resistência ao hospedeiro a infecções, além de fortalecer o sistema imunológico intestinal, também auxilia na regulação do metabolismo do hospedeiro (Eslami et al., 2019). Quando tratamos sobre pessoas saudáveis, a estrutura e a função do epitélio colorretal em conjunto com o sistema imunológico são responsáveis por manter uma interação benéfica entre o hospedeiro e a microbiota. Proteger o bom funcionamento é importante para manter a integridade da barreira intestinal e consequentemente a absorção de nutrientes e a produção de vitaminas (Eslami et al., 2019).

A maioria dos componentes da microbiota normal são considerados como inofensivos em indivíduos saudáveis e ainda desempenham papel de defesa contra possíveis enfermidades, esta constitui também um reservatório de bactérias potencialmente patogênicas. Nesta composição estão presentes as bifidobactérias, como a *Bifidobacterium bifidum*, e os lactobacilos como o *Lactobacillus casei shirota* consideradas como benéficas ou probióticas, porém bactérias como *Escherichia coli* e o *Clostridium perfringens*, apesar de serem componentes do microambiente intestinal são consideradas patogênicas em situações de desequilíbrio colônico (Lima Maia et al., 2018).

Por outro lado, o distúrbio dessas populações de microrganismos que se dá nas diarreias agudas ou ainda nas intervenções dietéticas restritivas, pode romper o equilíbrio e ainda aumentar a suscetibilidade a infecções. O uso indiscriminado de antibióticos determina o aumento de patógenos microbianos antibiótico-resistentes (Denipote et al., 2010).

A maioria das bactérias intestinais realizam fermentação de carboidratos e portanto formam a população dominante na região proximal do intestino. Enquanto a fermentação de proteínas se dá na região distal e devido à presença de metabólitos tóxicos derivados do metabolismo de proteínas, como a amônia, compostos de enxofre, indol, fenol, somados a ausência de compostos úteis, principalmente os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), torna-se um local comum para a ocorrência de distúrbios intestinais, incluindo o câncer de colorretal (Eslami et al., 2019).

O uso de probióticos é sugerido para restaurar a disbiose microbiana a fim de manter o equilíbrio microbiano intestinal, ocupando os tecidos do hospedeiro e prevenindo a colonização de bactérias patogênicas (Fong et al., 2020).

A microbiota normal, ao sofrer um desequilíbrio, pode acarretar sérios prejuízos, como a multiplicação de microrganismos patogênicos. Esse cenário pode ser prevenido com a ingestão de probióticos, que são capazes de controlar a multiplicação de bactérias indesejáveis, desta maneira evidencia-se a importância de manter as bactérias residentes do intestino em equilíbrio para que possam desempenhar sua função de barreira efetiva contra microrganismos patogênicos e oportunistas (Lima Maia et al., 2018).

O Quadro 1 apresenta de modo esquemático a classificação, os tipos, onde podem ser encontrados os probióticos, prebióticos e os simbióticos.

Quadro 1 - Classificação dos probióticos, prebióticos e simbióticos.

Classificação	Tipos	Fontes	Exemplos alimentícios	Referências	
Probióticos	Microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro.	-Bactérias láticas -Bifidobactérias	Dentre as bactérias láticas pertencentes ao gênero <i>Lactobacillus</i> destacam-se: e <i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. helveticus</i> , <i>Lb. casei</i> - <i>subsp. paracasei</i> e <i>subsp. tolerans</i> , <i>Lb. paracasei</i> , <i>Lb. fermentum</i> , <i>Lb. reuteri</i> , <i>Lb. johnsonii</i> , <i>Lb. plantarum</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> e <i>Lb. Salivarius</i> Dentre as bactérias pertencentes ao gênero <i>Bifidobacterium</i> destacam-se: <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. longum</i> e <i>B. thermophilum</i>	Iogurte; Sour cream; Kombucha; Pães com fermentação natural; Algumas cervejas; Chucrute; A maioria dos queijos; Tipos de queijos como Kefir e cottage.	Isay Saad, 2006 Marco et al., 2021 Cavalcanti, 2015 Puupponen-Pimiä et al., 2002 Lima Maia et al., 2018
Prebióticos	Componentes alimentares não digeríveis, capazes de afetar beneficemente o hospedeiro estimulando de forma seletiva a proliferação de bactérias benéficas no cólon.	Fibras solúveis: - Oligossacarídeos -Insulina	As principais fontes de insulina e oligofrutose utilizadas pela indústria alimentícia são: a chicória (<i>Cichorium intybus</i>) e a alcachofra de Jerusalém (<i>Helianthus tuberosus</i>)	Vegetais em conserva em salmoura e/ou vinagre; Molho de soja; Carnes processadas salgadas ou curadas e peixes; Café e grãos de cacau.	Isay Saad, 2006 Marco et al., 2021 Cavalcanti, 2015 Puupponen-Pimiä et al., 2002 Lima Maia et al., 2018
Simbióticos	Consiste na associação de probióticos e prebióticos <i>in vivo</i> .	Associação dos componentes citados acima.	Associação dos componentes citados acima.	Bebidas lácteas fermentadas; Iogurtes; Suplementos alimentares; Sucos de frutas e legumes fermentados.	Isay Saad, 2006 Marco et al., 2021 Cavalcanti, 2015 Puupponen-Pimiä et al., 2002 Lima Maia et al., 2018

Fonte: Dados de pesquisa.

3.2 Modulação da microbiota intestinal e a alteração do metabolismo microbiano

O uso de probióticos é sugerido para restaurar a disbiose microbiana de modo a manter o equilíbrio microbiano intestinal ao ocupar os tecidos do hospedeiro e assim evitar a colonização de bactérias patogênicas. Demais autores relataram que a ingestão de cepas específicas de probióticos diminui a colonização de patógenos como o *Clostridium difficile* e *Staphylococcus aureus*, apoiando o uso de probióticos para a prevenção de infecções intestinais. Os probióticos conferem resistência à colonização, uma vez que competem por nutrientes e aderem-se à superfície das células epiteliais ou ao muco (Fong et al., 2020).

A modulação da microbiota intestinal realizada pelos probióticos se dá por meio de um mecanismo denominado de exclusão competitiva. Este mecanismo impede a colonização da mucosa intestinal por microrganismos com potencial patogênico por meio da competição por sítios de adesão, da competição por nutrientes e/ou da produção de compostos antimicrobianos (Isay Saad, 2006).

Os probióticos auxiliam a recompor a microbiota intestinal por meio da adesão e colonização da mucosa intestinal, esta ação impede a adesão e posterior produção de toxinas ou invasão de células epiteliais por bactérias patogênicas. Além disso, os probióticos também são responsáveis por competir com as bactérias indesejáveis por nutrientes. Adicionalmente também podem impedir a multiplicação de seus competidores, através da produção de compostos antimicrobianos, principalmente as bacteriocinas ao reduzir o pH luminal (Isay Saad, 2006). Segundo Ogaki et al., (2015) bacteriocinas são descritas como peptídeos antimicrobianos sintetizados nos ribossomos de bactérias de modo a inibir o crescimento de demais bactérias. Nos alimentos são encontradas naturalmente como produtos da microbiota normal ou de forma introduzida com o uso de probióticos.

Alguns pesquisadores demonstram que um pH intestinal elevado pode estar relacionado ao aumento do risco de desenvolver câncer de colorretal, enquanto a acidificação do cólon poderia prevenir a formação de carcinógenos. Assim sugere-se que o câncer de cólon pode ser modulado diretamente através da redução do pH intestinal por meio da modificação da multiplicação de bactérias putrefativas. O consumo de leites fermentados contendo *L. acidophilus* tem se mostrado eficaz na redução significativa de bactérias fecais putrefativas, tais como *E. coli* e ainda eleva o nível de *Lactobacillus* no intestino (Lima Maia et al., 2018).

Outro fator associado à ocorrência do efeito carcinogênico no cólon é a atividade das enzimas β -glucuronidase, nitrorredutase e azorredutase. A primeira é responsável por desempenhar um papel importante na iniciação do câncer devido a sua capacidade de hidrolisar glicuronídeos e liberar agliconas carcinogênicas no lúmen intestinal. As demais estão associadas a formação de amins aromáticas nocivas ao organismo. Os lactobacilos e as bifidobactérias por sua vez, são capazes de alterar a microbiota intestinal e diminuir o risco de câncer, uma vez que propicia a diminuição das enzimas β -glucuronidase e nitrorredutase (Lima Maia et al., 2018).

De acordo com Kotzampassi et al., (2015) o uso de combinações de probióticos não foram benéficas somente na redução das complicações pós-operatórias, como também se demonstraram eficazes na redução do tempo de permanência desses pacientes no hospital. Desse modo, os probióticos reduzem a resposta inflamatória por meio da alteração da atividade metabólica das bactérias intestinais, sendo capazes de reduzir o número de bactérias envolvidas na pró-carcinogênese e na mutagênese (Denipote et al., 2010).

3.3 Relação da microbiota intestinal, dieta e estilo de vida na carcinogênese

De acordo com a *Academy of Nutrition and Dietetics*, a dieta saudável e equilibrada diminui o risco de desenvolvimento de câncer e apontam algumas dicas de prevenção, como por exemplo reduzir a ingestão de gordura, açúcares, carne vermelha, processados e álcool, tudo isso em vista de uma vida mais saudável e dessa forma um menor risco de desenvolver o câncer (Bezerra & Salomon, 2021). Quando apresentado estudos sobre indivíduos vegetarianos há uma menor incidência do desenvolvimento de câncer colorretal ao serem comparados com indivíduos não vegetarianos (Bezerra & Salomon, 2021).

O déficit alimentício de fibras é prejudicial para o organismo, visto que elas ajudam com um efeito protetor e ainda no trânsito intestinal, quando esse transporte é dificultado, há uma maior comunicação de agentes carcinógenos e nocivos na mucosa intestinal, algo que não acontece quando existe uma grande quantidade de fezes, que se formam com a ajuda das fibras, pois esses agentes são dissolvidos, além da proteção causada através da fermentação bacteriana. (De Paula et al., 2020).

Ao destacar a vida saudável, é imprescindível comentar sobre a atividade física, que tem demonstrado um efeito imunomodulador na proteção contra o câncer. (INCA, 2020). Sendo assim, tanto a dieta, quanto os exercícios físicos ajudam na prevenção do câncer colorretal, porém a própria microbiota é muito importante, ela é composta por bactérias, vírus e fungos, e quando ocorre uma proliferação anormal de bactérias prejudiciais isso pode acarretar em um estado de disbiose, que seria o desequilíbrio das bactérias, quando o número de bactérias patogênicas é maior do que as bactérias benéficas na microbiota intestinal, o que leva a um estado inflamatório e aumenta o risco do câncer, por isso há uma forma de prevenção e benefícios a partir da suplementação com prebióticos e probióticos (Molina Montes, 2018).

O probiótico sendo um oligossacarídeo não digerível mas fermentável, traz uma nova atividade da microbiota intestinal benéfica, nele é encontrado muitos compostos que no colón e no reto aumenta a absorção de micronutrientes, a metabolização enzimática, entre outros efeitos como a absorção de cálcio, modulação da microbiota intestinal e de algumas funções fisiológicas, além da redução do risco de câncer colorretal (Silva et al., 2022).

Quando é falado sobre a ajuda e a prevenção do câncer é levado em conta alguns estudos, como por exemplo o de Zhang et al., (2012) que diz o quanto as bifidobactérias, que são bactérias benéficas que compõem a microbiota intestinal, são aumentadas e a *Escherichia*, que são bactérias que causam infecções, diminuem, ou seja, há uma redução de complicações infecciosas. Já os autores Gao et al., (2015) encontraram benefícios desta suplementação em pacientes com câncer de colorretal através do aumento de microrganismos benéficos à microbiota. Sendo assim, das duas partes é possível observar a confiabilidade de suplementação de probióticos (Rodrigues De Gusmão et al., 2020).

Segundo Passos e Park (2003), frutooligossacarídeos (FOS) são oligossacarídeos provenientes de fontes naturais, especialmente vegetais, também podem ser chamados de açúcares não convencionais. Essa denominação também pode ser utilizada para frutanos do tipo inulina, que podem ou não apresentar um grupo terminal de glicose, mas a nomenclatura FOS é utilizada para definir oligômeros de frutose compostos de 1-kestose, nistose e frutofuranosil nistose (Macedo et al., 2020). Devido às características de suas ligações beta, não sofrem hidrólise pelas enzimas do trato gastrointestinal humano (Marcon, 2019), portanto tem sua estrutura preservada até atingir o intestino grosso e então serem fermentados pela microbiota ali presente, assim demonstram possuir as características dos probióticos, que não são digeríveis mas são passíveis de fermentação (Denipote et al., 2010).

De acordo com Kolida et al., (2002) e Macedo et al., (2020) a fermentação dos FOS ocasiona a diminuição do pH no intestino grosso, como consequência da produção de ácido láctico e ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, propionato e acetato, esses que atuam como fonte de energia para as células do cólon, assim favorecendo o crescimento de bifidobactérias, que são bactérias benéficas para regulação da microbiota intestinal, e destruindo bactérias putrefativas (Denipote et al., 2010). Essas bifidobactérias, quando em maior concentração, possuem ação supressora de bactérias com caráter patogênico e tóxico (Cristina et al., 2018; Kolida et al., 2002) pois elas têm a capacidade de modular a microbiota intestinal e diminuir o risco de carcinogênese devido às grandes concentrações de ácido láctico que produzem (Denipote et al., 2010; Miranda et al., 2021) pois provocam a redução das enzimas que são produzidas pelas bactérias carcinogênicas, como beta-glicuronidases e nitroreductase, e essa redução ocasiona a inativação de carcinógenos, aumentando a produção de compostos imunoestimulantes, melhorando a barreira intestinal (Marcon, 2019; Passos & Park, 2003) e dando à elas um caráter antineoplásico, como um componente que pode ser utilizado para prevenção e até mesmo tratamento de casos de câncer de colorretal.

Há indícios de grandes pesquisas em modelos animais, *in vitro* e humanos que dão a perceber o quanto o tipo de resposta imune específica e não específica é estimulada e que através disso há a consciência que pode ser resultante da ativação dos macrófagos, aumento do número de imunoglobulina, de citocina e das células destruidoras naturais, tudo isso acontece sem uma resposta inflamatória danosa (Lima Maia et al., 2018). Acredita-se ainda que os probióticos são capazes de ocupar lugares na mucosa intestinal o que faz com que os patógenos não consigam ocupá-los e mais do que isso, as bacteriocinas encontradas nos lactobacilos executam uma ação contra patógenos e diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias (Silva et al., 2022).

Diversos pesquisadores também acreditam na eficácia protetora proporcionada pela suplementação em relação a esse tipo de câncer, por meio de mecanismos que incluem a inibição da formação de células tumorais e a supressão de bactérias que têm o potencial de catalisar a conversão de substâncias pré-carcinogênicas em substâncias carcinogênicas. Isso indica uma capacidade adicional de ligação ou inativação de agentes carcinogênicos (Miranda et al., 2021). Além dessas inibições, pode ser enxergado propriedades anticarcinogênicas ao diminuir os níveis do resultado de COX-2, iNOS, NF-kN e glutathione peroxidase gastrointestinal (Rodrigues et al., 2019) e esse impacto do consumo pode ser avaliado em termos de suas propriedades preventivas em relação ao desenvolvimento do câncer. Isto deve-se à sua capacidade de aprimorar o sistema imunológico, otimizar a microbiota intestinal, modular o estresse oxidativo, reduzir a inflamação e aumentar a abundância de bactérias benéficas, resultando em uma menor presença de bactérias com potencial carcinogênico e (Miranda et al., 2021) inibindo a multiplicação do patógeno e aumentando a apoptose celular (Silva et al., 2022).

Quando há uma busca da história do câncer do intestino, é encontrada uma forma de fazer uma detecção precoce, a maioria dos casos se origina a partir de lesões benignas chamadas pólipos adenomatosos, e essa transição pode levar de 10 a 15 anos, um período longo de detecção, ou seja, o câncer colorretal (CCR) tem seu início com a formação de pólipos colorretais, que são protuberâncias ou elevações na superfície da mucosa do cólon e do reto. Esses pólipos podem surgir em várias camadas da parede intestinal e são classificados de acordo com sua estrutura histológica em neoplásicos, hamartomatosos, inflamatórios e hiperplásicos (Naspolini, 2012).

Todas essas modificações no revestimento do cólon, originalmente consideradas lesões benignas, podem eventualmente progredir para se tornarem lesões malignas, conhecidas como adenocarcinomas e ao pesquisar sobre a devida prevenção, há a detecção e remoção de pólipos antes de se tornarem malignos, o que torna uma estratégia eficaz no combate deste tipo de neoplasia (Mota & Silva, 2019).

Algumas pesquisas relatam a diminuição de pólipos intestinais com probióticos e prebióticos, como por exemplo, um estudo feito com *Lactobacillus acidophilus* em pessoas com antecedentes familiares de câncer colorretal e com pólipos, mostra que pode ser uma forma de prevenir, tratar ou reduzir a gravidade do CCR (Davis & Milner, 2009).

Um outro estudo mostrou que a administração de *Lactobacillus casei* s. diminui a ocorrência e o aparecimento de pólipos e que a utilização do simbiótico (prebióticos + probióticos) composto por *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium Lactis* com o prebiótico inulina, demonstrou efetivo em diminuir o dano ao DNA, proliferação de colonócitos e genotoxicidade da água nas fezes (biomarcador para risco de CCR) (Cristina et al., 2018).

Outro teste clínico realizado, desta vez na Universidade de São Paulo (USP), mostrou que os voluntários que consumiram um probiótico chamado EFEOM LL1 (composto por Frutooligossacarídeo (FOS), Galactooligossacarídeo (GOS), Beta-Glucana de Levedura (*Saccharomyces cerevisiae*), Bisglicinato de Magnésio, Bisglicinato de Zinco, Selenometionina e Picolinato de Cromo) + Silimarina conseguiram reverter a disbiose intestinal em 90 dias. E, em 6 meses, nos assegura um resultado assertivo de eubiose intestinal, em outras palavras, o devido equilíbrio da microbiota intestinal. Observou-se um aumento nas populações das principais espécies bacterianas responsáveis pela manutenção da integridade das mucosas intestinais, acompanhado por uma significativa redução nas bactérias que exibem atividade patogênica contra as mesmas. Além disso, há relatos documentados de indivíduos que, após a ingestão regular da combinação de EFEOM LL1 e Silimarina,

demonstraram uma acentuada redução, e até mesmo a completa erradicação, de pólipos intestinais previamente detectados por colonoscopias anuais. Esse fenômeno foi observado após um período de consumo continuado de dois anos da mencionada composição prebiótica. No entanto, é importante destacar que são necessárias investigações adicionais e estudos clínicos mais amplos para corroborar esses indícios promissores. Isso é particularmente relevante, pois o câncer colorretal é a terceira neoplasia mais prevalente no país (*Efeom – Como o EFEOM LLI ajuda a evitar os pólipos no intestino*, s.d.).

3.4 Ação dos probióticos e prebióticos no câncer de colorretal.

A estrutura e o funcionamento do epitélio do cólon juntamente com o sistema imune, preserva a interação simbiótica entre a microbiota e o hospedeiro, contribuindo para a absorção de nutrientes e vitaminas e protegendo a integridade da barreira intestinal (Eslami et al., 2019), caso essa microbiota sofra alterações que superam sua capacidade de resistência, ela passará por modificações permanentes na sua composição, essas mudanças podem promover uma disbiose, o desequilíbrio da simbiose entre hospedeiro e microbiota, possibilitando o aparecimento de doenças inflamatórias intestinais, diabetes tipo II, esteatose e até mesmo doenças malignas como o câncer colorretal (Marcelino Gomes de Medeiros & Leite Tavares, 2018).

Diversas bactérias como *Fusobacterium nucleatum* e *Bacteroides fragilis*, são associadas ao desenvolvimento do câncer colorretal, via mecanismos que aumentam a multiplicação e a seletividade de células mielóides que podem se infiltrar em células tumorais e promover a sua multiplicação (Kaźmierczak-Siedlecka et al., 2020). O desenvolvimento do CCR pode ocorrer de acordo com as seguintes hipóteses: uma disbiose da microbiota com características carcinogênicas, que pode modular a microbiota intestinal para respostas inflamatórias e transformação de células epiteliais, podendo levar ao câncer; e a teoria que as bactérias intestinais iniciam o CCR induzindo danos no DNA epitelial, que por sua vez estimula a proliferação de bactérias “passageiras” que podem se aproveitar desse novo microambiente, provocando o crescimento cancerígeno (Tatiane Prado et al., 2021).

Estudos mostram que o tratamento com probióticos, como *Lactobacillus plantarum*, em pacientes com câncer colorretal promove a inibição seletiva de características das células como marcadores de células cancerígenas, pois aumentam a quantidade de *Lactobacillus* na microbiota (Hendler & Zhang, 2018). O uso dos probióticos na prevenção do CCR pode acontecer em decorrência de algumas características biológicas como a melhora do sistema imunológico, a modulação do estresse oxidativo e da inflamação e a manutenção da população de bactérias saudáveis, de modo que elas ultrapassem as bactérias que produzem agentes cancerígenos (Miranda et al., 2021).

Um possível mecanismo de ação dos probióticos para a prevenção do CCR pode ser devido a manipulação da composição da microbiota intestinal, melhorando a integridade da barreira, inibindo o crescimento de patógenos, que por sua vez reduz o metabolismo de substâncias pro-cancerígenas; reduz a translocação microbiana e atividade anti-inflamatória, reduzindo a formação de tumores e metástase (Tatiane Prado et al., 2021). A propriedade de prevenção da proliferação de células cancerígenas pelos probióticos, pode ter origem na ação de acidificação do pH do cólon promovido pelas bifidobactérias, inibindo o crescimento de enzimas capazes de converter células pré-cancerígenas em células cancerígenas; e em níveis moleculares, os probióticos, como as bifidobactérias, têm uma atividade anticancerígenas pois afetam o funcionamento da enzima citocromo P450, que também tem participação na conversão de azoximetano da célula pré-cancerígena à uma célula cancerígena, sugerindo que eles possuem uma característica supressora de CCR (Liong, 2008).

Freitas Gonçalves e Eleoterio Veiga (2016), afirmam que desequilíbrio da microbiota intestinal e o desenvolvimento de câncer colorretal está ligado ao fato que agentes carcinogênicos, são bioativados por enzimas das bactérias intestinais, podem levar ao desenvolvimento de CCR em uma velocidade maior que o normal, assim o uso de probióticos, em elevadas concentrações, e durante longo prazo, podem afetar esse processo enzimático de ativação de células cancerígenas, devido a sua

capacidade de modificar a microbiota do cólon. Entretanto, de acordo com Sivamaruthi et al., (2020) o mecanismo no qual os prebióticos agem para ajudar a prevenir o CCR não é totalmente conhecido.

Liong, (2008), estudou que há cerca de 57 citocromos P450 no genoma humano, sendo uma parcela deles também ativos no processo de carcinogênese, mas foi descoberto que probióticos como as bifidobactérias produzem metabólitos que afetam a função do citocromo P450, portanto impossibilita a conversão de azoximetano de uma molécula possivelmente cancerígena em uma molécula cancerígena.

Geier et al., (2006) dizem que existem algumas enzimas bacterianas que possuem uma grande importância na redução de células carcinogênicas, como por exemplo β -glucuronidase e nitroreductase pois elas possuem a capacidade de hidrolisar compostos cancerígenos, além de alterar o pH intestinal. Do mesmo modo, de acordo com estudos realizados em humanos, demonstram que essa redução da atividade enzimática bacteriana é específica para cada probiótico, os *Lactobacillus c. shirota* e *Lactobacillus acidophilus*, possuem essa característica, assim podendo reduzir potencialmente a produção de agentes cancerígenos, portanto reduzir a probabilidade de CCR.

Zaharuddin et al., (2019) realizaram um estudo randomizado com sessenta pacientes diagnosticados com CCR e com procedimentos cirúrgicos para remoção de intestino agendados, onde 30 foram tratados com placebo no pós-cirúrgico e 30 receberam tratamento com probióticos. Após seis semanas deste tratamento foi possível concluir que o consumo de probióticos contendo cerca de 30 bilhões de UFCs (Unidades Formadoras de Colônias) de *Lactobacillus* e *Bifidobacterias*, duas vezes ao dia, reduziu os níveis de interleucinas (IL) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), citocinas pró-inflamatórias; mudanças essas que não foram observadas nos pacientes que receberam o tratamento com o placebo.

Tripathy et al., (2021) observaram por meio de estudos *in vitro* que os probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterias*, têm um efeito pró-apoptóticos, portanto eles são capazes de restringir o crescimento de células cancerígenas. Baldwin *et al.* (2010) também com um experimento *in vitro*, identificaram que o uso concomitante de probióticos de ácido láctico (*em inglês LAB, latic acid probiotics*) que são os *Lactobacillus* e as *Bifidobactérias* (em concentrações > 10⁶ UFC) e o quimioterápico fluorouracil 5% para pacientes de CCR, aumentou em 40% a porcentagem de células apoptóticas.

4. Conclusão

Diante disso, foi possível concluir que, mesmo com seu mecanismo de ação ainda pouco conhecido, a utilização de probióticos e prebióticos, juntamente com hábitos alimentares saudáveis e prática de exercícios, possuem efeito importante para uma melhora da saúde intestinal, fortalecendo sua microbiota, aumentando a quantidade de bactérias benéficas no organismo e reduzindo o número de bactérias putrefativas, assim suprimindo o caráter mutagênico, evitando uma disbiose e o possível início de um processo de carcinogênese, processo que se origina em pólipos presentes na mucosa do cólon. Nossa pesquisa demonstra que o uso de probióticos e prebióticos também pode ser feito durante o tratamento de CCR em conjunto com quimioterápicos, pois eles ajudam a reconstruir a barreira da microbiota intestinal, aumentando a porcentagem de células apoptóticas, portanto restringem um novo crescimento de células cancerígenas.

Para trabalhos futuros sugerimos a realização de estudos experimentais randomizados para maiores esclarecimentos e resultados sobre como o uso de probióticos e prebióticos auxiliam o tratamento e prevenção do CCR.

Referências

- Bezerra, A. E. B., & Salomon, A. L. R. (2021). *O Câncer Colorretal e a Nutrição*. Centro Universitário de Brasília.
- Cristina, E., Oliveira, R., Santos, D. L., Rodrigues, K., Neumann, S., Menezes De Jesus, C., Lago De, R., & Araújo, S. (2018). Prebióticos e Probióticos como Auxiliares no Tratamento de Câncer Intestinal. *Revista Multidisciplinar Do Nordeste Mineiro*.

- Davis, C. D., & Milner, J. A. (2009). Gastrointestinal Microflora, Food Components and Colon Cancer Prevention. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(10), 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.06.001>
- De Paula, L. M. M., Guimarães, A. S., Dos Reis, A. C. R., Lima, E. G. S., De Andrade, I. M. D., Rosa, M. N., Martins, T. R., Alves, T. C. L., Sarmiento, V. A., & Lusvarghi, I. L. (2020). Microbiota Intestinal e Câncer Colorretal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(11), e4672. <https://doi.org/10.25248/reas.e4672.2020>
- Denipote, F. G., Benício, E., De, S., Trindade, M., & Burini, R. C. (2010). Probióticos e Prebióticos na Atenção Primária ao Câncer de Cólon. *Arq Gastroenterol*, 47(1).
- Eslami, M., Yousefi, B., Kokhaei, P., Hemati, M., Nejad, Z. R., Arabkari, V., & Namdar, A. (2019). Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. In *Journal of Cellular Physiology*. 234(10), 17127–17143. Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.28473>
- Fong, W., Li, Q., & Yu, J. (2020). Gut Microbiota Modulation: A Novel Strategy for Prevention and Treatment of Colorectal Cancer. *Oncogene*, 39(26), 4925–4943. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1>
- Freitas Gonçalves, P., & Eleoterio Veiga, D. K. (2016). A Utilização de Prebióticos e Probióticos como Agente Terapêutico no Tratamento do Câncer Colorretal. *Congresso Brasileiro de Ciências Da Saúde*. www.conbracis.com.br
- Gao, Z., Guo, B., Gao, R., Zhu, Q., Wu, W., & Qin, H. (2015). Probiotics Modify Human Intestinal Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 6119–6127. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4124>
- Geier, M. S., Butler, R. N., & Howarth, G. S. (2006). Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: A Role in Chemoprevention for Colorectal Cancer? In *Cancer Biology and Therapy*. 5(10), 1265–1269. Landes Bioscience. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.10.3296>
- Hendler, R., & Zhang, Y. (2018). Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines*, 5(3), 101. <https://doi.org/10.3390/medicines5030101>
- Isay Saad, S. M. (2006). Probióticos e Prebióticos: O Estado da Arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(1).
- Instituto Nacional de Câncer – INCA. <https://gov.br/inca/pt-br>
- Każmierczak-Siedlecka, K., Daca, A., Fic, M., van de Wetering, T., Folwarski, M., & Makarewicz, W. (2020). Therapeutic Methods of Gut Microbiota Modification in Colorectal Cancer Management—Fecal Microbiota Transplantation, Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics. *Gut Microbes*, 11(6), 1518–1530. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1764309>
- Kolida, S., Tuohy, K., & Gibson, G. R. (2002). Prebiotic Effects of Inulin and Oligofructose. *British Journal of Nutrition*, 87(S2), S193–S197. <https://doi.org/10.1079/bjn/2002537>
- Kotzampassi, K., Stavrou, G., Damoraki, G., Georgitsi, M., Basdanis, G., Tsaousi, G., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2015). A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications after Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *World Journal of Surgery*, 39(11), 2776–2783. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3071-z>
- Lima Maia, P., de Cerqueira Fiorio, B., & Regis da Silva, F. (2018). A Influência da Microbiota Intestinal na Prevenção do Câncer de Cólon. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 47(1), 182–197.
- Liong, M. T. (2008). Roles of Probiotics and Prebiotics in Colon Cancer Prevention: Postulated Mechanisms and in-vivo Evidence. In *International Journal of Molecular Sciences* 9(5), 854–863. <https://doi.org/10.3390/ijms9050854>
- Macedo, L. L., Vimercati, W. C., & da Silva Araújo, C. (2020). Frutooligossacarídeos: aspectos nutricionais, tecnológicos e sensoriais. *Brazilian Journal of Food Technology*, 23. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.08019>
- Marcelino Gomes de Medeiros, K., & Leite Tavares, R. (2018). Probióticos como Coadjuvante na Prevenção e/ou no Tratamento do Câncer do Colorretal. *Revista Diálogos Em Saúde, Volume 1*.
- Marcon, L. de N. (2019). *Produtos à base de Yacon (Smallanthus sonchifolius) Modula Resposta Imune Intestinal de Camundongos BALB/c Sadios e Induzidos à Carginogênese Colorretal*. Universidade Federal de Viçosa.
- Miranda, B. L., Lima, D. de O., Barbosa, T., Barbosa, M. L. de M. R., Silva, H. J. N., Nascimento, E. M. M. do, Meira, D. E. A. V., Rocha, R. E., Almeida, K. P., Soares, T., Passos, C. R. F., Oliveria, T. P., Nascimento, A. C. O., Machado, K. C., & Silva, A. M. (2021). Efeito dos Probióticos na Prevenção e Tratamento de Câncer e Diabetes Mellitus. *Research, Society and Development*, 10(5). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14932>
- Molina Montes, E. (2018). Microbioma, Microbiota y Câncer. *La Ciencia Al Alcance de La Mano*. https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.02.1
- Mota, A. S., & Silva, V. R. (2019). *Câncer do Colorretal: Uma Revisão de Literatura Acerca do Rastreamento, Prevenção e Controle da Doença*.
- Naspolini, A. M. (2012). *Probióticos e Prebióticos e Sua Relação com Câncer Colorretal*. Universidade do Extremo Sul Catarinense.
- Ogaki, M. B., Furlaneto, M. C., & Maia, L. F. (2015). Aspectos Gerais das Bacteriocinas. *Brazilian Journal of Food Technology*, 18(4), 267–276. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.2215>
- Passos, L. M. L., & Park, Y. K. (2003). Frutooligossacarídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural*, 33(2), 385–390.
- Rodrigues De Gusmão, M. V., Vitória, M., Vieira, L., Simões, J. M., Claudenise, S., Da, C., & Dantas, S. (2020). *Impacto do Consumo do Frutooligossacarídeo (FOS) na Prevenção e Tratamento de Câncer Colorretal*.
- Rodrigues, J. R., Learte, L. R. S., Sousa, D. J. M. de, Sousa, L. L. C., Cantuário, Y. de O., & Santos, G. M. dos. (2019). Efeito dos Probióticos no Tratamento de Câncer Colorretal. *Archives of Health Investigation*, 8(8). <https://doi.org/10.21270/archi.v8i8.3212>

Rother, E. T. (2007). Systematic Literature Review x Narrative Review. *ACTA*.

Silva, L. G. M. D. A., Leitão, A. J., Freitas, B. de J. e S. de A., Silva, R. B., Dias, E. I. A. F., Cardoso, V. E. S. C., Moreira, T. S., Orsano, J. D. F., & Carvalho, M. A. C. (2022). Pré e Probióticos na Prevenção e Tratamento do Câncer do Colorretal. *Educação, Trabalho e Saúde: Caminhos e Possibilidades Em Tempos de Pandemia*, 2, 178–190. <https://doi.org/10.37885/220709625>

Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The Role of Probiotics in Colorectal Cancer Management. *Hindawi: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3535982>

Tatiane Prado, B., Cristina Pestana, E., dos Santos Ribeiro, M., Aparecida da Silva Viegas, K., Rossanezi, G., & de Souza Candido, T. (2021). Uso de Probióticos no Tratamento de Câncer de Colorretal. *Revista Saúde Em Foco*, 20.

Tripathy, A., Dash, J., Kancharla, S., Kolli, P., Mahajan, D., Senapati, S., & Jena, M. K. (2021). Probiotics: A Promising Candidate for Management of Colorectal Cancer. *Cancers*, 13(13). <https://doi.org/10.3390/cancers13133178>

Zaharuddin, L., Mokhtar, N. M., Muhammad Nawawi, K. N., & Raja Ali, R. A. (2019). A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Probiotics in Post-Surgical Colorectal Cancer. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1047-4>

Zhang, J. W., Du, P., Gao, J., Yang, B. R., Fang, W. J., & Ying, C. M. (2012). Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer. *American Journal of the Medical Sciences*, 343(3), 199–205. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31823aace6>