

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ENGENHARIA
CÂMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

ALICE DE MORAES

**PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM
CÂNCER COLORRETAL**

**Ilha Solteira
2023**

ALICE DE MORAES

**PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM
CÂNCER COLORRETAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira
– Unesp como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em Ciências
Biológicas.

Ana Maria Rodrigues Cassiolato
Orientadora

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

M828p Moraes, Alice.
Probióticos e prebióticos no tratamento de pessoas com câncer colorretal /
Alice Moraes. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2023
38 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Biológicas) -
Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, 2023

Orientador: Ana Maria Rodrigues Cassiolato

Inclui bibliografia

1. Microbiota. 2. Modulação do microbioma. 3. Neoplasia de cólon. 4.
Neoplasia de reto. 5. Simbióticos.


Amanda Sertori dos Santos

Bibliotecária - CRB/8-9061
Seção Técnica de Referência, Atendimento ao
Usuário e Documentação
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS NO TRATAMENTO
DE PESSOAS COM CÂNCER COLORRETAL****Alice de Moraes**

REGULAMENTO SOBRE A AVALIAÇÃO:

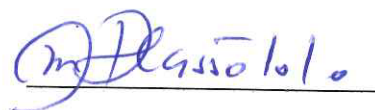
Artigo 25º - § 2º A apresentação pública do trabalho de TCC deverá ser de no mínimo 20 (vinte) minutos e máxima de 40 (quarenta) minutos. Após um intervalo de 5 (cinco) minutos, haverá a arguição do Trabalho pelos examinadores. O tempo de arguição, será de até 15 (quinze) minutos para cada examinador, e até 15 (quinze) minutos o tempo para a resposta da aluna a cada examinador ou no caso de se optar pelo diálogo o tempo conjunto entre examinador e acadêmico(a) será de no máximo 30 (trinta) minutos.

Artigo 24º – No julgamento do TCC, a banca examinadora deverá avaliar a apresentação oral, escrita e a defesa do trabalho durante a arguição. O conceito final será APROVADO ou REPROVADO.

COMISSÃO EXAMINADORA

1ª EXAMINADOR (Orientador-Presidente)

Profa. Dra. Ana Maria Rodrigues Cassiolato



Documento assinado digitalmente

gov.br HELOIZA FERREIRA ALVES DO PRADO
Data: 18/12/2023 18:26:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

2ª EXAMINADOR

Profa. Dra. Heloiza Ferreira Alves de Prado

3ª EXAMINADOR

Profa. Dra. Rosemeire da Silva Filardi

Documento assinado digitalmente

gov.br ROSEMEIRE DA SILVA FILARDI
Data: 18/12/2023 16:29:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

CONCEITO

 Aprovado Reprovado

Ilha Solteira - SP, 08 de dezembro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, de coração, a todos que contribuíram para a realização deste trabalho acadêmico, que representa uma etapa importante em minha jornada.

Primeiramente, queria agradecer a Deus por me dar forças ao longo dessa jornada.

À minha família e meus amigos, meu alicerce inabalável, pois o amor, apoio e compreensão que vocês sempre me proporcionaram foram essenciais para que eu alcançasse este objetivo.

E não menos importante a minha orientadora Ana Maria, por sua orientação, paciência e sabedoria ao longo deste processo, que foram cruciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Que este trabalho possa refletir o esforço e dedicação de todos aqueles que me apoiaram ao longo desta jornada.

RESUMO

A microbiota intestinal, um ecossistema complexo e está intrinsecamente ligada à saúde humana, desempenhando um papel crucial no contexto de doenças multifatoriais, como o câncer colorretal. Este estudo teve como objeto investigar os possíveis efeitos positivos dos probióticos e prebióticos como adjuvantes no tratamento destas pessoas. O texto baseou-se em extensa pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados para investigar o potencial terapêutico dos probióticos e prebióticos como complementos ao tratamento, destacando seu impacto na modulação da microbiota intestinal e sua possível contribuição para a melhoria da resposta terapêutica. Em ensaios clínicos, durante o tratamento quimioterápico, observou-se que probióticos e prebióticos mitigam efeitos colaterais, no entanto, a falta de consenso destaca a complexidade do tema. Da mesma forma, no cenário perioperatório, a suplementação demonstrou potencial na redução de riscos de complicações, ressaltando a necessidade de estudos mais aprofundados. No contexto de sobreviventes de câncer colorretal, a utilização desses agentes pode contribuir para a restauração da saúde intestinal pós-tratamentos intensivos, embora investigações de longo prazo se revelem essenciais para avaliar a segurança e eficácia dessas intervenções. Em síntese, os probióticos e prebióticos apresentam potencial no tratamento deste tipo de câncer, mas a pesquisa continua a evoluir, enfatizando a necessidade de uma abordagem personalizada para maximizar benefícios e melhorar a qualidade de vida e os resultados terapêuticos para pacientes com câncer colorretal.

Palavras-chave: microbiota, modulação do microbioma, neoplasia de colon, neoplasia de reto, simbióticos.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCR	Câncer Colorretal
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AGCR	Ácidos graxos de cadeias ramificadas
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
SIgA	Imunoglobulina A secretora
ASCs	Células secretoras de anticorpos
BT	Translocação bacteriana
BB536	<i>Bifidobacterium longum</i>
La1	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
B/E	<i>Bifidobacterium</i> e <i>Escherichia coli</i>
igM	Imunoglobulina M
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IL-6	Interleucina 6

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Microbiota humana.....	14
2.2	Etiologia do câncer.....	15
2.2.1	Câncer Colorretal.....	16
2.2.2	Epidemiologia do câncer e câncer colorretal.....	16
2.3	Probióticos e Prebióticos.....	17
2.3.1	Probióticos.....	17
2.3.2	Prebióticos.....	18
2.3.3	Simbióticos.....	20
3	OBJETIVOS	21
4	MATERIAL E MÉTODOS	21
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1	Tratamento quimioterápico.....	22
5.2	Tratamento perioperatório.....	24
5.3	Qualidade de vida e sobrevivência.....	34
6	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a quarta neoplasia maligna mais incidente no Brasil. Abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto (ALAM *et al.*, 2022). O câncer de intestino grosso, especificamente, é caracterizado pelo desenvolvimento lento a partir de mudanças graduais e cumulativas das células normais que formam o revestimento. Esse processo, geralmente, inicia com lesões precursoras benignas, como os pólipos, como também por doenças inflamatórias prolongadas e lesões que acumulam alterações no DNA, que podem se tornar células tumorais malignas. Esse processo é denominado sequência adenoma-carcinoma. O tratamento do câncer colorretal inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia. No entanto, uma abordagem mais recente que tem sido estudada é o uso de pré e probióticos como uma terapia complementar.

No organismo humano, o grande número de microrganismos presentes se equipara à quantidade de células que compõem o corpo. Dentre eles estão os chamados patogênicos, ou seja, aqueles que causam distúrbios indesejáveis, ou doenças. É importante destacar que essa compõe uma minoria, superada em número pelos microrganismos que não nos prejudicam, pelo contrário, muitos são benéficos e possuem funções desejáveis.

Conhecidas como probióticos, estas bactérias e leveduras vivas têm um papel fundamental para a saúde física e mental do nosso organismo. Para que ocorra esta contribuição, é fundamental que o equilíbrio entre esses organismos seja mantido. Tal equilíbrio demanda que as populações de microrganismos benéficos estejam presentes em quantidade e diversidade adequadas, de modo a evitar a proliferação desordenada das populações patogênicas, que podem culminar no desenvolvimento de infecções. A manutenção deste equilíbrio passa pela disponibilização de alimentos corretos, encontrados tanto em produtos alimentares como em suplementos alimentares e medicamentos (SANDERS, 2003). Conhecidos como prebióticos, eles são ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam o crescimento ou modificam a atividade metabólica de espécies bacterianas intestinais que têm potencial para melhorar a saúde (CABALLERO; ALLEN; PRENTICE, 2023).

Carboidratos não-digeríveis, incluindo a lactulose, a inulina e diversos oligossacarídeos são prebióticos que fornecem carboidratos que as bactérias benéficas do cólon são capazes de fermentar (SAAD, 2006). Eles são encontrados

em alimentos como bananas, cebolas, alho, alcachofras e grãos integrais, e podem ser adicionados a alimentos e suplementos.

Como benefícios comprovados que estes microrganismos probióticos podem trazer ao nosso corpo, está a melhora no funcionamento intestinal e, indiretamente, no bem-estar emocional. Uma ação preliminar mais positiva foi verificada no sentido de inibir a formação de tumores ou, até mesmo, a mutação de células no cólon, o que seria o primeiro passo para o surgimento de um câncer. Descobriu-se que, além de um efeito positivo em muitos processos fisiológicos, os probióticos, às vezes, potencializam o efeito do tratamento ou reduzem os efeitos colaterais de medicamentos antineoplásicos e radioterapia (ALAM *et al.*, 2022).

Uma hipótese que vem sendo estudada sobre o uso de probióticos no tratamento de pessoas com câncer colorretal é que a administração de cepas específicas de bactérias benéficas pode ajudar a equilibrar a microbiota intestinal, reduzir a inflamação local e, assim, melhorar a resposta imunológica contra as células tumorais. A redução dos efeitos colaterais ajuda a prevenir a diarreia associada ao uso de quimioterapia e radioterapia, melhorando a absorção de nutrientes e, conseqüentemente, evitando a desnutrição e a perda de peso durante o tratamento.

A hipótese sobre a utilização de probióticos e prebióticos no tratamento de indivíduos acometidos por este tipo de câncer emerge como um tema de relevância tanto no contexto científico quanto societário, motivada por uma série de razões. Em primeiro lugar, possibilita uma modalidade terapêutica segura e viável, com o objetivo de melhorar o prognóstico dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal e mitigar os efeitos adversos causados pelos tratamentos convencionais. Além disso, se os probióticos se mostrarem eficazes no tratamento do câncer, isso pode levar a uma mudança de paradigma na forma como a doença é tratada, tornando-se mais integrativa e multidisciplinar, envolvendo não apenas a oncologia, mas também a nutrição e a microbiologia.

Desta forma, este estudo objetivou, baseado em pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados, investigar os possíveis efeitos positivos dos probióticos e prebióticos como adjuvantes no tratamento pacientes com câncer colorretal, com foco principal em um possível impacto na modulação da microbiota intestinal e suas contribuições na melhora da resposta terapêutica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Microbiota humana

Sobre a microbiota humana podemos afirmar que:

A microbiota humana é um ecossistema complexo, de bactérias, eucariontes, vírus e arqueias, que pode regular diversas funções fisiológicas do hospedeiro, incluindo digestão, resposta imunológica, metabolismo, patogênese de doenças, eliminação de toxinas e biossíntese de compostos essenciais, como vitaminas essenciais e cofatores. A microbiota pode até modular a função do eixo intestino-cérebro para alterar, por exemplo, ansiedade e humor. As bactérias simbióticas que colonizam o intestino humano estão distribuídas por vários Filos, como Bacteroidetes e Firmicutes, seguidos por Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Actinobacteria e Spirochaetes. (KVAKOVA *et al.*, 2022).

Existem muitas discussões acerca da definição de um microbioma saudável. Uma hipótese alternativa sugerida por Hendler e Zhang (2018), é que componham um “núcleo funcional” responsáveis por um conjunto de funções metabólicas e moleculares, que não são obrigatoriamente desempenhadas pelo mesmo organismo em diferentes indivíduos. Um consenso na comunidade científica é que “muitas doenças multifatoriais que apresentam uma incidência crescente são associadas a uma estrutura anormal do microbioma (disbiose), que afeta a composição taxonômica e a função metagenômica da comunidade microbiana (LEVY *et al.*, 2017). Por sua vez, a dieta influencia as bactérias no intestino (Figura 1), que influenciam a saúde (RASTALL *et al.*, 2022).

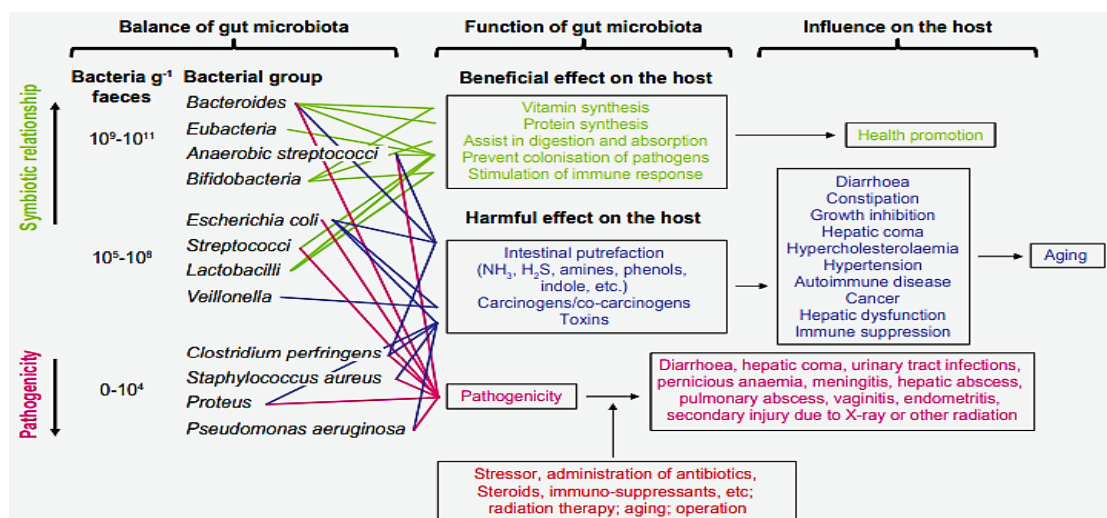


Figura 1: Visão funcional do microbioma intestinal e seu impacto potencial na saúde.

Fonte: Rastall *et al.*, 2022.

Variações naturais no conjunto dos microrganismos intestinais podem deteriorar-se para um estado de disbiose quando em condições de estresse, o que diminui rapidamente a diversidade microbiana e promove a expansão de táxons bacterianos específicos (WEISS; HENNET, 2017). Além disso, “certas escolhas” dietéticas e de estilo de vida podem promover a inflamação intestinal e modificar a microflora intestinal. Mudanças como estas acarretam uma resposta imune, levando ao crescimento de pólipos e, com o tempo, sua conversão em câncer (RAWLA; SUNKARA; BARSOUK, 2019).

No entanto, a relação biológica entre organismos multicelulares e o mundo microbiano é melhor vista como uma relação de simbiose do que antagonismo (SANDERS, 2003). A microbiota humana compreende, aproximadamente, 10^{11} – 10^{12} UFC g^{-1} (SLAVIN, 2013). De 10 a 100 trilhões de células microbianas em um indivíduo, a maior parte está localizada no intestino e estão envolvidas em processos metabólicos. Deste universo, até 1.000 espécies de bactérias residem no cólon, compondo uma via promissora de estudo na prevenção e tratamento do câncer colorretal (HENDLER; ZHANG, 2018).

A ligação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal humana, das espécies a seguir apresentadas pode ser mediada por muitas vias, incluindo a detecção de cepas específicas, como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter hepaticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis* e *Porphyromonas gingivalis*. Destas, sete são patogênicas e consideradas cancerígenas, mas todas foram associadas ao câncer colorretal (MANZOOR *et al.*, 2022).

2.2 Etiologia do câncer

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, figurando como uma das principais causas de morte e, como consequência, uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo (INCA, 2023). Sobre a biologia tumoral, é possível afirmar que:

Câncer é a denominação dada a um conjunto de mais de 100 doenças que, caracteristicamente, são representadas por um crescimento celular desordenado e, assim, chamadas de maligno. Este invade tecidos e órgãos, colonizando outros tecidos, formando metástases. Por dividirem-se rapidamente, estas células tendem a ser mais agressivas e incontroláveis,

gerando acúmulos de células cancerosas, ou neoplasias malignas. Diferentemente, o tumor benigno corresponde a uma massa localizada de células de multiplicação lenta, que se assemelham às do tecido original (MARQUES *et al.*, 2015).

Os agentes de destruição do câncer são células humanas recrutadas que, até certo ponto, são transformadas em patológicas ou em blocos de construção de tumores (HAUSMAN, 2019). No entanto, nem todo tumor é câncer: “As células de um tumor maligno têm certas características como crescimento desordenado, perda do mecanismo de apoptose, capacidade de invasão e capacidade de disseminação (formação de metástases)” (MALUF; DORNELLAS, 2022).” As principais mutações indutoras de tumores malignos são aquelas que ocorrem em genes supressores de tumor, em proto-oncogenes e genes de reparo de DNA (MARQUES *et al.*, 2015).

2.2.1 Câncer Colorretal

O câncer colorretal é a quarta neoplasia maligna mais incidente no Brasil, e abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto (VIEIRA *et al.*, 2012). Ele surge como resultado do acúmulo de mutações genéticas e epigenéticas, que transformam células epiteliais glandulares normais em neoplasias benignas (adenomas) e, posteriormente, carcinomas invasivos (EWING *et al.*, 2014).

O desenvolvimento do câncer de intestino grosso, segundo Maluf e Dornellas (2022), é lento, acontecendo por mudanças graduais e cumulativas das células normais que formam o revestimento da parede do intestino. O câncer colorretal cresce na parede do cólon ou reto podem penetrar nos vasos sanguíneos ou linfáticos, permitindo a metástase para órgãos distantes por meio do sangue, ou para gânglios linfáticos próximos (RAWLA; SUNKARA; BARSOUK, 2019).

Fatores externos podem contribuir com o desenvolvimento do câncer de cólon e reto. Obesidade, estilo de vida sedentário, consumo de carne vermelha, álcool e tabaco são considerados os principais fatores por trás do crescimento (RAWLA; SUNKARA; BARSOUK, 2019).

O papel da nutrição no câncer de cólon tem sido extensivamente estudado, mostrando o papel causal e protetor no seu desenvolvimento (THANIKACHALAM; KHAN, 2019). Está associado a alterações do microbioma (disbiose), envolvendo a

depleção e/ou enriquecimento de determinadas espécies bacterianas intestinais e suas funções metabólicas. No entanto, no caso deste câncer, a disbiose ainda tem seu papel fisiopatológico obscuro, visto que alterações da microbiota podem refletir no estado de saúde do hospedeiro e algumas bactérias podem conferir proteção como resposta compensatória à progressão da doença (KVAKOVA *et al.*, 2022).

2.2.2 Epidemiologia do câncer e câncer colorretal

Estimativas da Organização Mundial da Saúde, em 2019, mostraram que o câncer foi a primeira ou segunda causa de morte antes dos 70 anos em 112 dos 183 países, ocupando o terceiro ou quarto lugar em mais 23 países (SUNG *et al.*, 2021). Para o Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025, aponta que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, 483 mil se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma. Dentre estes, a estimativa de novos casos de câncer de intestino em cada ano entre será de 45.630 casos (INCA, 2023).

2.3 Probióticos e Prebióticos

2.3.1 Probióticos

Os probióticos têm uma história secular de uso seguro como prevenção e terapia adjuvante no combate a doenças humanas (KVAKOVA, 2022). Por seus potenciais benefícios e propriedades anti-inflamatórias, os probióticos têm efeito benéfico na prevenção e tratamento do cancro, particularmente na prevenção ou alívio dos efeitos adversos de terapias tradicionais (HENDLER; ZHANG, 2018).

Hoje em dia, a definição de probióticos internacionalmente aceita é “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (HILL *et al.*, 2014). Em geral, esses microrganismos são adicionados em produtos lácteos, sendo as espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* as mais usadas, seguidas de *Saccharomyces boulardii* e algumas espécies *Escherichia coli* e *Bacillus* (GUARNER *et al.*, 2017). Além desta, *Clostridium butyricum* foi aprovado recentemente.

Além dos produtos lácteos convencionais, é adicionado probióticos a produtos como cereais, queijo, salsichas e biscoitos. Além de sucos de frutas, sorvetes, doces e barras de granola que visam melhorar a aceitação do produto (VANDENPLAS;

HUYS; DAUBE, 2015). É válido ressaltar que estes microrganismos vivos não precisam estar restritos a aplicações alimentares ou administração oral, podendo ser usados como produtos farmacêuticos ou agentes tópicos (SANDERS, 2013).

Os probióticos possuem atributos funcionais importantes que poderiam atender à maioria dos nossos requisitos básicos de suplementação nutricional e clínica (KERRY *et al.*, 2018). Para Plaza-Diaz *et al.* (2019), os mecanismos de ação dos probióticos envolvem:

A colonização e normalização de comunidades microbianas intestinais perturbadas em crianças e adultos; exclusão competitiva de patógenos e da produção de bacteriocinas; modulação de atividades enzimáticas relacionadas à metabolização de vários carcinógenos e outras substâncias tóxicas; e produção de ácidos graxos voláteis, como os de cadeia curta e os de cadeia ramificada, que desempenham um papel na manutenção da homeostase energética e na regulação da funcionalidade nos tecidos periféricos. Além disso, probióticos aumentam a adesão das células intestinais e a produção de mucina, modulando a atividade do tecido linfóide associado ao intestino e o sistema imunológico. Da forma, seus metabólitos são capazes de interagir com o eixo cérebro-intestino e desempenhar um papel no comportamento.

Os metabólitos probióticos atuam na microbiota por meio de alimentação cruzada, mudanças no microambiente (redução de pH), competição por nutrientes e locais de ligação e inibição do crescimento por compostos antibacterianos específicos da cepa, como bacteriocinas (CUNNINGHAM *et al.*, 2021). Os probióticos podem limitar o crescimento de cepas prejudiciais, prevenindo intoxicação alimentar por *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus* e *Yersinia* (MANZOOR *et al.*, 2022).

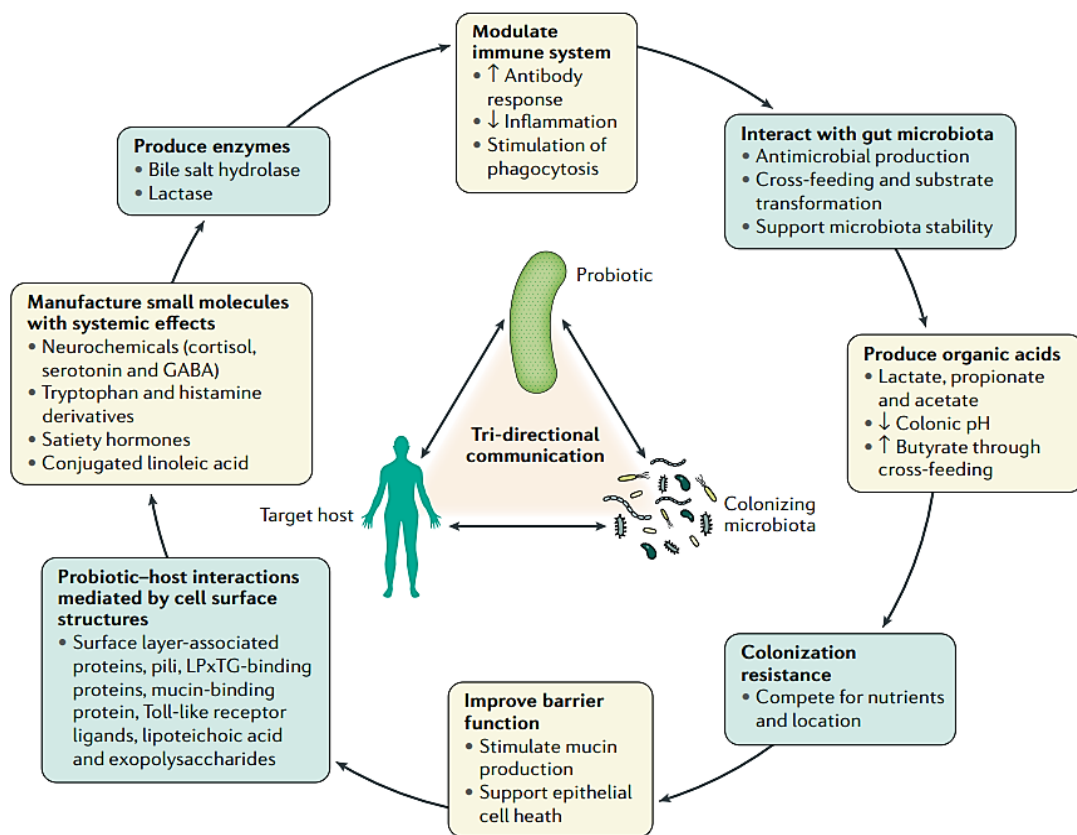
Muitos probióticos são derivados da microbiota comensal do intestino humano saudável; as suas propriedades irão, compreensivelmente, imitar as dos efeitos homeostáticos da microbiota intacta (QUIGLEY, 2019). Na função intestinal, efeitos benéficos ocorrem no eixo microbioma-intestino-cérebro. Em estudos recentes, especialmente em modelos animais, mostram a capacidade dos microrganismos intestinais de moldar o desenvolvimento e a estrutura do cérebro, afetando emoções e comportamento (QUIGLEY, 2019).

Outro efeito dos probióticos está no fato de se ligarem às células epiteliais e previnem a propagação da infecção. Os componentes da parede celular bacteriana, chamados moléculas efectoras, desempenham um papel crucial na mediação da interação entre probióticos e receptores do hospedeiro, ativando vias de sinalização

que promovem a saúde (LEE *et al.*, 2023). Com a cepa em contato com as células epiteliais, uma via de sinalização é ativada, alterando a resposta imune (MANZOOR *et al.*, 2022).

Muito do nosso conhecimento sobre os mecanismos probióticos é com base em pesquisas utilizando cultura *in vitro*, animal, celular ou modelos humanos *ex vivo*. (SANDERS *et al.*, 2019). Na Figura 2 mostra mecanismos conhecidos distribuídos entre várias cepas probióticas.

Figura 2: Mecanismos de ação dos probióticos.



Fonte: Sanders *et al.* (2019).

Enquanto os probióticos são microrganismos vivos, os prebióticos são substratos não viáveis que servem como nutrientes para microrganismos benéficos abrigados pelo hospedeiro, incluindo cepas probióticas administradas e residentes (GIBSON *et al.*, 2017).

2.4.2 Prebióticos

Os prebióticos podem ser definidos como “Ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro” (GUARNER *et al.*, 2017). Certas fibras fermentáveis solúveis são candidatas a prebióticos, assim como alguns outros tipos de fibras dietéticas, desde que sejam seletivamente utilizadas pela microbiota do hospedeiro e promovam a saúde (GIBSON *et al.*, 2017). As fontes de prebióticos são soja, compostos de inulina (raízes de chicória, alcachofra, etc.), leite materno, trigo não processado, aveia crua, bacon, oligossacarídeos não digeríveis e cevada não processada (MANZLOOR *et al.*, 2022). As moléculas classicamente consideradas como prebióticos incluem oligossacarídeos do leite humano, inulina, frutooligossacarídeos e galactooligossacarídeos (QUIGLEY, 2019). Os polifenóis vegetais constituem uma classe de compostos que também podem atender aos critérios de prebióticos, embora sejam necessários mais estudos no hospedeiro-alvo (GIBSON *et al.*, 2017).

Os efeitos prebióticos clássicos são mediados pelo consumo do substrato por grupos específicos da microbiota, promovendo o seu crescimento e atividade metabólica (CUNNINGHAM *et al.*, 2021). Como resultado de um ou de ambos os efeitos, podem surgir benefícios para a saúde. Os efeitos prebióticos incluem defesa contra patógenos, modulação imunológica, absorção de minerais, função intestinal, efeitos metabólicos e saciedade (SANDERS *et al.*, 2019).

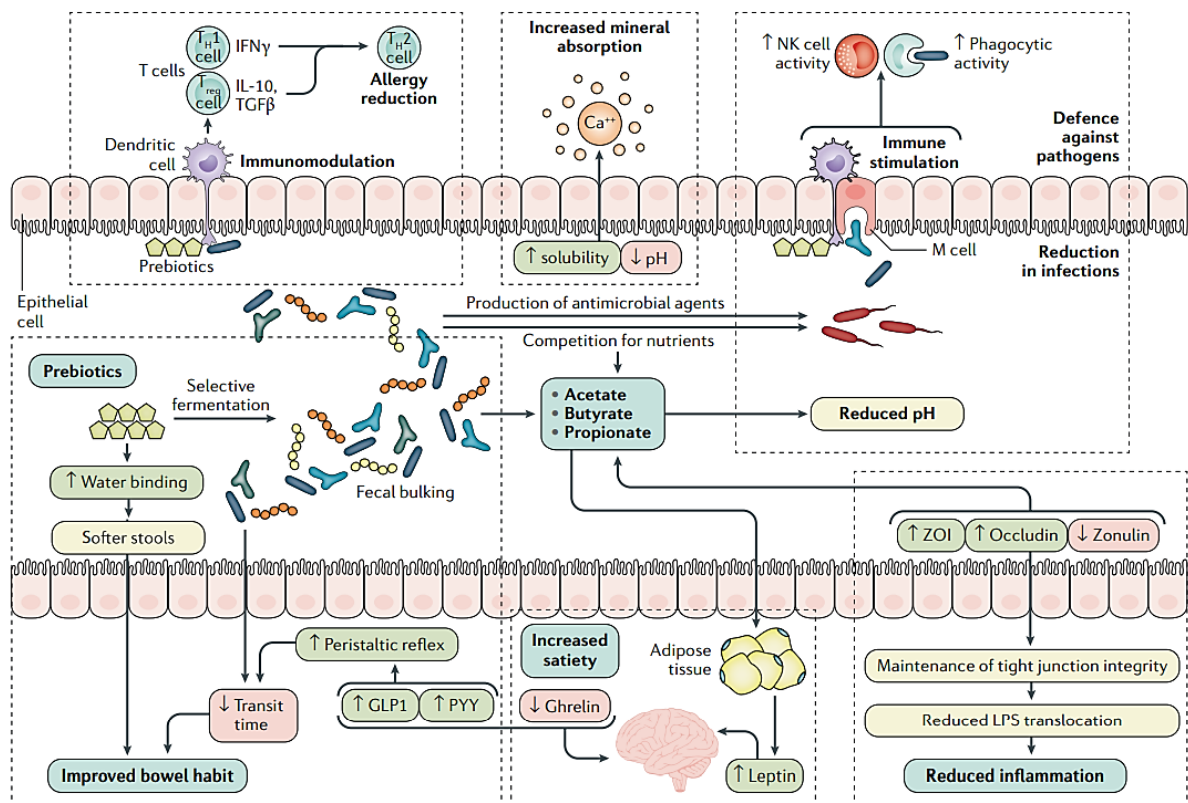
A maioria dos prebióticos avaliados em seres humanos e usados comercialmente mostrou estimular *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* mas não patógenos, como certos membros da classe *Clostridia* e *Escherichia coli* (GIBSON *et al.*, 2017). *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são, geralmente, os principais alvos, com maior tendência ao *Bifidobacterium* que, normalmente, predomina o cólon em relação aos *Lactobacillus* e têm preferência por oligossacarídeos (SLAVIN, 2013). Além disso, eles têm maior tolerância aos AGCC, bem como um pH mais baixo, tornando-se uma escolha promissora para melhorar a saúde humana (MANZLOOR *et al.*, 2022).

Os principais subprodutos do metabolismo prebiótico bacteriano são os AGCC, como acetato, butirato e propionato, que são bem reconhecidos por interagirem com esses sistemas, facilitando muitos efeitos prebióticos

(CUNNINGHAM *et al.*, 2021), e de serem utilizados pelos hospedeiros como fontes de energia (MANZOOR *et al.*, 2022). Além de regular o metabolismo energético, os AGCC também podem modular a resposta imune sistêmica, inibir a reação inflamatória intestinal e recuperar a homeostase intestinal dos pacientes (HUANG *et al.*, 2023).

A premissa dos prebióticos é que eles entram no intestino e são seletivamente utilizados, como vemos na Figura 3, podendo resultar em benefícios à saúde. Esta etapa aumenta o crescimento bacteriano e a funcionalidade de gêneros ou espécies específicas (SANDERS *et al.*, 2019).

Figura 3: Mecanismos de ação identificados dos prebióticos.



Fonte: Sanders *et al.*, 2019.

No futuro, os prebióticos provavelmente serão isolados de novas fontes, à medida que surgir o foco na sustentabilidade, custo e escala (CUNNINGHAM *et al.*, 2021). No entanto, a utilização microbiana apenas poderá ocorrer se as bactérias selecionadas conseguirem se integrar à microbiota do hospedeiro. Esse aspecto pode explicar as diferenças individuais na responsividade e nos resultados de

ensaios clínicos (GIBSON *et al.*, 2017). No entanto, o fornecimento de substrato para grupos selecionados de bactérias pode influenciar indiretamente outros grupos promovendo o crescimento por alimentação cruzada, acarretando efeitos inibitórios do deslocamento de patógenos (CUNNINGHAM *et al.*, 2021).

2.4.3 Simbióticos

Os simbióticos são probióticos e prebióticos combinados que podem mostrar um efeito benéfico sinérgico na saúde do hospedeiro (MARTYNIAK *et al.*, 2021). Um prebiótico deve estimular seletivamente o crescimento de microrganismos, tendo um efeito benéfico à saúde, com estimulação simultânea ausente (ou limitada) de outros microrganismos (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017).

O consumo destes alimentos, selecionados apropriadamente, pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de cepas probióticas conhecidas leva à escolha dos pares simbióticos substrato-microrganismos ideais (HOLZAPFEL; SCHILLINGER, 2002). A eficácia terapêutica dos simbióticos incluem efeitos antibacterianos, anticancerígenos e antialérgicos, também a regulação dos processos de decomposição no intestino, prevenindo a prisão de ventre e a diarreia (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017). As fórmulas simbióticas mais frequentes incluem *Lactobacillus* GG e/ou *Bifidobacterium* com frutooligossacarídeos e/ou inulina (MARTYNIAK *et al.*, 2021).

Há indícios na literatura de que, devido ao uso de prebióticos, os microrganismos probióticos adquirem maior tolerância às condições ambientais, incluindo: oxigenação, pH e temperatura no intestino de um determinado organismo (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017). Embora os simbióticos pareçam trazer mais benefícios à saúde do que isoladamente, não é possível tirar conclusões definitivas devido à variação nos seus benefícios, com base nas diferentes combinações dos tipos e doses de prebióticos e probióticos (MARTYNIAK *et al.*, 2021).

3. OBJETIVOS

O uso de probióticos e prebióticos como terapia complementar do câncer colorretal tem despertado interesse devido à sua capacidade de modular a microbiota intestinal e potencialmente melhorar a resposta ao tratamento. Esta

revisão tem como objeto investigar os possíveis efeitos positivos dos probióticos e prebióticos como adjuvantes no tratamento de pacientes. A compreensão dos mecanismos subjacentes à influência da microbiota intestinal no câncer colorretal pode abrir caminho para novas abordagens terapêuticas personalizadas e estratégias de prevenção.

4. MATERIAL E MÉTODOS

A busca bibliográfica dos trabalhos utilizados nesta revisão será preparada entre outubro de 2022 a maio de 2023, utilizando bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Scielo, Science Direct, sendo os principais termos utilizando os que seguem: probióticos (probiotics), prebióticos (prebiotics), câncer colorretal (colorectal cancer), intestinal microbiota, além de consulta de livros. Os artigos selecionados serão avaliados quanto à qualidade metodológica e os dados relevantes extraídos para análise.

Os critérios a serem usados para seleção dos artigos incluem inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos randomizados, ensaios controlados e estudos observacionais que investigaram os efeitos dos probióticos e prebióticos em pacientes com câncer colorretal e revisões de literatura. Os estudos que não estiverem disponíveis em texto completo e usarem amostras não humanas serão excluídos.

A seleção ocorrerá em duas etapas, sendo que na primeira, os títulos e resumos serão revisados para identificar os estudos potencialmente relevantes. Na segunda etapa os artigos anteriormente selecionados serão avaliados na íntegra para determinar a inclusão final.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, foram identificados dezenove ensaios clínicos que satisfizeram os critérios de inclusão estabelecidos para esta revisão. Dentre esses estudos, destaca-se uma ênfase particular nas áreas de investigação relacionadas aos probióticos, prebióticos e simbióticos no contexto do tratamento de indivíduos

acometidos pelo câncer colorretal. Essas investigações concentram-se principalmente na avaliação dos efeitos destes compostos em mitigar os efeitos adversos decorrentes da quimioterapia, na promoção da melhora nos aspectos pré e pós-cirúrgicos, e na promoção da qualidade de vida de sobreviventes dessa doença oncológica.

5.1 Tratamento quimioterápico

OSTERLUND *et al.* (2007), investigou em seu estudo de fase III os efeitos do *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103, Gefilus®), juntamente com o prebiótico goma guar na diarreia grave em pacientes com câncer colorretal submetidos a quimioterapia adjuvante a base de 5-fluorouracil (5-FU). Estes foram randomizados para receber LGG e goma guar, ambas as suplementações ou nenhum suplemento. Como resultado, foi possível observar redução significativa da frequência de diarreia grau 3-4 em comparação com o controle. Além de relatarem menor desconforto abdominal, precisaram de menor cuidado hospitalar e tiveram menos reduções de dose de quimioterapia devido à toxicidade intestinal. A adição de fibras (goma guar), em comparação com o grupo controle, não alterou a frequência de diarreia grave, sugerindo que a suplementação de LGG pode ser uma estratégia útil para pacientes submetidos à quimioterapia baseada em 5-FU.

Como objetivo avaliar como o uso dos probióticos podem atenuar reações adversas gastrointestinais em decorrência da quimioterapia pós operatória, Huang *et al.* (2023) trabalharam com dois grupos, o probióticos e o controle, sendo no primeiro administrada a combinação probiótica com quatro isolados: *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* e *Bacillus cereus*. Foi possível observar que os probióticos diminuíram complicações gastrointestinais da quimioterapia como diarreia e desconforto abdominal. Além disso, os probióticos restauraram a composição bacteriana intestinal, como comprovada pela diminuição dos níveis do Filo Firmicutes e aumento de Bacteroidetes, Proteobacteria e Verrucomicrobia. Os probióticos aumentaram significativamente a produção de AGCC no intestino, incluindo ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico, que são conhecidos por terem efeitos benéficos na saúde intestinal. A suplementação

permitiu a restauração da microbiota perturbada e melhora nos sintomas gastrointestinais sem afetar a eficácia antitumoral da quimioterapia.

No ensaio clínico de MEGO *et al.* (2015) foi avaliado a administração de uma fórmula combinando pro e prebióticos em pacientes com câncer colorretal submetidos a uma nova linha de quimioterapia, com o medicamento irinotecano. Cada cápsula continha *Bifidobacterium breve* HA-129, *Bifidobacterium bifidum* HA-132, *Bifidobacterium longum* HA-135, *Lactobacillus rhamnosus* HA-111, *Lactobacillus acidophilus* HA-122, *Lactobacillus casei* HA-108, *Lactobacillus plantarum* HA-119, *Streptococcus thermophilus* HA-110, *Lactobacillus brevis* HA-112, *Bifidobacterium infantilis* HA-116. Continham também, aditivos como inulina, que é considerado um prebiótico, além de maltodextrina, estearato de magnésio e ácido ascórbico. No grupo probióticos, os resultados mostraram uma redução tanto na incidência de diarreia grave grau 3/4, como na diarreia em geral, bem como na incidência de enterocolite, diminuiu a necessidade de medicamentos. Os pacientes no grupo controle relataram inchaço com mais frequência.

Os estudos citados evidenciaram similaridades, tanto em cepas administradas quanto em resultados obtidos, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Comparação de probióticos ou simbióticos e seus efeitos em pacientes submetidos a quimioterapia

AUTOR	CEPAS PROBIÓTICAS	PREBIÓTICOS	EFEITOS DO TRATAMENTO (em relação ao grupo controle)
1 OSTERLUND <i>et al.</i> (2007)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Goma Guar	<ul style="list-style-type: none"> • Redução na incidência da diarreia grave • Redução do desconforto abdominal
2 HUANG <i>et al.</i> (2023)	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Bacillus cereus</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da diarreia • Redução do desconforto abdominal • Tratamento da disbiose • Aumento da produção de AGCC*
3 MEGO <i>et al.</i> (2015)	<i>Bifidobacterium breve</i> ; <i>B. infantis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> ; <i>L. rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> ; <i>L. acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> ; <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus brevis</i>	Inulina	<ul style="list-style-type: none"> • Redução na incidência de diarreia grave e geral • Redução de enterocolite; • Redução do desconforto abdominal • Redução de uso de medicamentos antidiarreicos

Fonte: Elaboração da própria autora. *AGCC= ácidos graxos de cadeias curtas.

Os estudos 2 (prebiótico ausente) e 3 (prebiótico combinado) utilizaram cepas em comum, *Bifidobacterium infantis* e *Lactobacillus acidophilus*, e alcançaram resultados semelhantes como a redução da incidência da diarreia e redução do desconforto abdominal. Os estudos indicam que a administração de probióticos e simbióticos pode ser eficaz na redução da gravidade dos sintomas gastrointestinais

em pacientes submetidos à quimioterapia. Isso pode ser atribuído à restauração do equilíbrio da microbiota intestinal e à promoção da saúde intestinal, que são essenciais para a prevenção de complicações adjuvantes do tratamento.

5.2 Tratamento Perioperatório

GIANOTTI *et al.* (2010), em ensaio clínico com pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de cólon ou de reto que se submeteriam à ressecção colorretal. Os pacientes foram divididos em três grupos: tratamento com probióticos em dose baixa da mistura de *Bifidobacterium longum* (BB536) e *Lactobacillus johnsonii* (La1), o tratamento com alta dose dos mesmos probióticos e o grupo controle. Os tratamentos foram administrados por via oral, duas vezes ao dia, durante três dias antes da cirurgia e continuados no pós-operatório por mais três dias. Amostras de mucosa e fezes foram coletadas durante a cirurgia para observar a adesão dos probióticos e avaliar a microbiota e os parâmetros imunológicos. Foi observada uma radiografia positiva entre a dose administrada e a adesão dos probióticos à mucosa. O grupo de alta dose de probióticos mostrou uma redução nas enterobactérias nas fezes, em comparação com os outros grupos. No entanto, a colonização dos probióticos não foi observada no pós-operatório. O estudo analisou, ainda, o efeito dos probióticos nas células dendríticas e nos linfócitos, sendo verificados efeitos positivos na atividade das células dendríticas, que induziu um padrão inespecífico dos linfócitos. Em resumo, este estudo sugere que a administração de probióticos antes da cirurgia colorretal alterou positivamente a microbiota intestinal, a adesão de bactérias à mucosa e a atividade das células imunológicas, mas no pós-operatório a colonização de probióticos não foi bem sucedida. Mais pesquisas são possíveis para entender melhor os efeitos dos probióticos neste contexto clínico.

KAKAEI *et al.* (2019), em um ensaio clínico com pacientes a serem submetidos a cirurgia colorretal eletiva, relataram que trabalharam com dois grupos, controle e com probióticos, como *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* e *Streptococcus thermophilus*. Como tratamentos foram administradas cápsulas, contendo ou não os próbióticos, todas as noites, por 7 dias antes da cirurgia e por 23

dias, todas as manhãs após a cirurgia, totalizando 30 cápsulas por paciente. Cada grupo foi composto por 50 pacientes e o tamanho da amostra foi determinado de acordo com estudos anteriores. Não houve diferenças significativas nas complicações pós-operatórias, como vazamento de anastomose, deiscência facial e infecções entre os grupos, assim como o tempo médio de internação foi semelhante nos dois grupos, embora as complicações infecciosas, a taxa de mortalidade e a duração da hospitalização tenham sido inferiores às do grupo controle. Os autores afirmam que esse resultado está em desacordo com o que vem sendo relatado em estudos anteriores. Eles ressaltam alguns pontos importantes a serem observados para futuros estudos, como a importância da escolha das cepas de probióticos, a dosagem, a duração e as vias de administração. Recomendam, ainda, que considerem usar grupos maiores, administração dos probióticos por período mais longo, maior tempo de acompanhamento e outras vias de administração.

Liu *et al.* (2013) avaliou os efeitos da administração de probióticos perioperatórios nas concentrações séricas de zonulina e o efeito subsequente nas complicações infecciosas pós-operatórias em pacientes submetidos à colectomia radical para câncer colorretal. Os pacientes receberam o tratamento pré e pós cirurgia, tendo o grupo probiótico suplementado com *Lactobacillus plantarum* CGMCC n.1258, *Lactobacillus acidophilus*-11 e *Bifidobacterium longum*-88, mas não o controle. O período de intervenção durou 16 dias, 6 dias pré-operatórios e 10 dias pós-operatórios. A administração perioperatória de probióticos reduziu a taxa de infecções pós-operatórias (incluindo infecções sanguíneas) e a permeabilidade intestinal, melhorando a função de barreira intestinal. A concentração sérica de zonulina pode servir como um biomarcador útil para prever septicemia pós-operatória.

Baseado em resultados anteriores, e por nós relatados no parágrafo acima, Liu *et al.* (2015) estudaram os efeitos regulatórios do tratamento probiótico perioperatório nas complicações hepáticas pós-operatórias após cirurgia de metástases hepáticas colorretais, as quais ocorrem com frequência, assim como as complicações com infecções intestinais pós-operatória. O ensaio clínico foi conduzido, ainda, com o objetivo de avaliar os efeitos da administração perioperatória de probióticos na função da barreira intestinal e nos resultados cirúrgicos em pacientes submetidos a cirurgia colorretal eletiva. Os autores reproduziram os mesmos tratamentos, incluindo os probióticos e dias de

administração antes e após cirurgia. Nos pacientes que receberam probióticos, foi menor a incidência de complicações infecciosas pós-operatórias, incluindo septicemia, infecção urinária e diarreia. Nestes, ainda, a recuperação foi mais rápida após a cirurgia, incluindo um menor tempo até a primeira defecação e menos cólicas e distensões abdominais. O uso de probióticos impediu a concentração sérica de zonulina após a cirurgia, melhorando a permeabilidade intestinal e indicando proteção da função da barreira intestinal e hepática, assim como, nas complicações relacionadas à toxicidade pós-operatória. Essas descobertas podem ter implicações importantes no manejo clínico de pacientes com câncer colorretal com metástases hepáticas submetidas à cirurgia.

KOTZAMPASSI *et al.* (2015) destacaram que suplementação probiótica causa redução das complicações pós-operatórias graves, como pneumonia e infecções, principalmente infecções do sítio cirúrgico e vazamento anastomótico, e uma recuperação mais rápida. Para tanto, buscou-se verificar os efeitos de uma formulação contendo quatro probióticos: *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis* BB-12 e *Saccharomyces boulardii* (LactoLevure® UniPharma), preparados em cápsulas, administradas um dia antes da cirurgia e continuando por mais 15 dias após a mesma, comparado ao controle. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias, sendo constatadas complicações pós-operatórias, mas com desfecho primário. A análise genética mostrou que a expressão do gene SOCS3 estava positivamente relacionada à expressão dos genes TNF e IL-6 no grupo probiótico, indicando um possível mecanismo subjacente aos benefícios observados.

Com resultados promissores, um outro ensaio clínico, realizado por MIZUTA *et al.* (2016), investigaram o impacto da administração perioperatória de bifidobactérias probióticas (*Bifidobacterium longum* BB536), ingeridas oralmente por 7 a 14 dias antes da cirurgia e continuando por 14 dias após a cirurgia, comparado ao grupo controle. Embora sem diferenças estatísticas significativa na incidência de complicações infecciosas pós-operatórias, o grupo probiótico demonstrou algumas vantagens. Estes pacientes mostraram tendências a níveis sanguíneos pós-operatórios mais saudáveis, incluindo contagens mais altas de glóbulos vermelhos, hemoglobina, linfócitos, proteína total e albumina, e níveis mais baixos de proteína C-reativa de alta sensibilidade. Ademais, a composição da microbiota fecal dos pacientes passou por alterações significativas após a cirurgia, com

diferenças notáveis nas proporções de grupos bacterianos, com aumento das Actinobactérias, enquanto Bacteroidetes e Proteobacteria aumentaram no grupo controle, e Firmicutes diminuíram em ambos os grupos. Correlações significativas foram encontradas entre as proporções de bactérias fecais e parâmetros sanguíneos; Actinobactérias correlacionaram-se negativamente com parâmetros inflamatórios sanguíneos, enquanto Bacteroidetes e Proteobacteria correlacionaram-se positivamente com parâmetros inflamatórios sanguíneos. Importante notar que essas mudanças na microbiota e as correlações com parâmetros sanguíneos, sugerem uma interação entre o intestino e o sistema imunológico. Em um subgrupo de pacientes que receberam tratamento de quimiorradioterapia pré-operatória, o tempo de internação hospitalar foi significativamente reduzido naqueles que receberam os probióticos.

Outro estudo foi realizado em 2017, que teve como objetivo avaliar o impacto da administração de probióticos no tratamento de pacientes com adenocarcinoma colorretal ao longo de um ano e compará-lo com estudos relevantes. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo um o controle e o outro tratado com probióticos orais, constituído de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* e *Streptococcus thermophilus*. Apenas no controle (1,3% da amostra total) foi registrado um caso fatal, mas sem diferenças significativas nas taxas de casos fatais entre os grupos. Quanto aos benefícios da suplementação de probióticos durante a internação pós-operatória e a ocorrência de morte nos primeiros 6 meses, todas as complicações estiveram em maior número no grupo controle, com significância estatística demonstrada apenas no caso do íleo. Os probióticos reduziram, de forma significativa, as complicações pós-operatórias com tumores no reto (33,3%) e no cólon ascendente (6,7%) (BAJRAMAGIC *et al.*, 2019).

Considerando ensaios clínicos com uso combinado de simbióticos (probióticos mais prebióticos), podemos citar HORVAT *et al.* (2010), que tiveram o intuito de medir o impacto dos simbióticos como substituto do tratamento pré-operatório de limpeza mecânica do intestino antes da cirurgia, em pacientes submetidos a cirurgias abdominais para adenocarcinoma do cólon. O estudo envolveu três grupos de pacientes: os que receberam os simbióticos, os que receberam prebióticos mais os probióticos desativados por calor e o grupo controle, que passou por limpeza

mecânica antes da cirurgia. A combinação de probióticos e prebióticos continha *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* 19 e *Lactobacillus plantarum* 2362, misturados em fibras vegetais biotivas (betaglucana, inulina, pectina e amido resistente). Os resultados revelaram que o grupo que recebeu probióticos apresentou níveis significativamente mais elevados de IL-6 (um marcador inflamatório) quando avaliados após 72 horas da operação, em comparação com os grupos de prebióticos e controle. Houve aumento significativo nos níveis de fibrinogênio 24 horas após a operação no grupo de probióticos. Entre os grupos não foram observadas diferenças significativas para os demais parâmetros inflamatórios, como contagem de leucócitos e proteína C-reativa. Ainda, os pacientes que receberam probióticos e prebióticos eliminaram flatos e fezes mais cedo após a operação, comparados ao controle, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística. Não foram relatadas complicações importantes em nenhum grupo. Em resumo, a administração pré-operatória de prebióticos sugere efeito protetor semelhante à limpeza mecânica do intestino na prevenção da resposta inflamatória pós-operatória. Os probióticos, juntamente com prebióticos, estimularam a resposta inflamatória mais intensa do que a flora intestinal.

KOMATSU *et al.* (2016) se concentrou em avaliar o impacto da administração de simbióticos em pacientes submetidos à ressecção colorretal laparoscópica eletiva. Parte dos pacientes elegíveis para esse estudo, dos 168 eram do grupo de simbióticos e 194 do grupo de controle. Os pacientes do grupo probiótico receberam *Lactobacillus casei* cepa Shirota com galacto-oligossacarídeos *Bifidobacterium breve* cepa Yakult Honsha. Eles foram instruídos a consumir essa fórmula diariamente por 7 a 11 dias antes da cirurgia e, novamente, 2 a 7 dias após a cirurgia. Em resumo, o tratamento com simbióticos não reduziu de forma significativa as complicações infecciosas pós-operatórias, mas teve um impacto positivo na composição da microbiota intestinal e nas concentrações de ácidos orgânicos fecais. Houve aumento das cepas benéficas de bactérias, gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e redução nas potencialmente patogênicas como *Clostridium difficile*. Isso sugere o papel dos simbióticos na melhora do ambiente intestinal mais saudável após cirurgia colorretal laparoscópica.

No ensaio clínico realizado por FLESCH *et al.* (2017), foi definido como objetivo avaliar o efeito da administração perioperatória de simbióticos na incidência

de infecção de ferida operatória em pacientes com indicação de ressecção colorretal eletiva e potencialmente curativa. Os pacientes do grupo de simbióticos receberam *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus paracasei* LPC-37 e *Bifidobacterium lactis* HN019, combinados com os prebióticos frutooligossacarídeos. Eles receberam a suplementação por 5 dias antes da cirurgia e continuaram por mais 14 dias. Houve redução de infecções no sítio cirúrgico nos pacientes do grupo dos simbióticos, ou seja, um paciente (2%), comparado aos nove no grupo controle (21,4%). Além disso, diferenças significativas foram encontradas para incidência de outras complicações infecciosas, como os três casos de abscessos intra-abdominal e os quatro casos de pneumonia no grupo controle, comparados aos pacientes que receberam simbióticos, sem tais infecções.

Como exemplo de suplementação, mas apenas pré-operatória, foi realizado por Tan *et al.* (2016), que avaliara a eficácia na administração pré-cirúrgica de preparação de células microbianas na promoção do retorno da função intestinal normal em pacientes com câncer colorretal. O grupo probiótico foi suplementado com *Lactobacillus acidophilus* (BCMC™12130), *Lactobacillus casei* (BCMC™12313), *Lactobacillus lactis* (BCMC™12451), *Bifidobacterium bifidum* (BCMC™02290), *Bifidobacterium longum* (BCMC™02120) e *Bifidobacterium infantis* (BCMC™02129), administrados 2 vezes ao dia, por 7 dias antes da cirurgia eletiva. O grupo com a suplementação teve um retorno mais precoce da função intestinal (48 horas) e internação hospitalar mais curta, comparados ao grupo controle. Não houve diferenças significativas em complicações pós-cirúrgicas entre os grupos, embora o tratamento tenha reduzido o risco pela metade.

Em relação aos efeitos da administração de probióticos no pós-operatório, quanto ao estado clínico e a circulação de citocinas inflamatórias, ZAHARUDDIN *et al.* (2019) analisaram pacientes que receberam, em duas ingestões diárias, por 6 meses, a combinação das cepas viáveis: *Lactobacillus acidophilus* BCMC® 12,130, *Lactobacillus lactis* BCMC® 12,451, *Lactobacillus casei* subsp. BCMC® 12,313, *Bifidobacterium longum* BCMC® 02120, *Bifidobacterium bifidum* BCMC® 02290 e *Bifidobacterium infantis* BCMC® 02129. Não houve diferenças na gravidade da diarreia entre os grupos. Nos pacientes que receberam probióticos, modificações no microambiente intestinal foram, possíveis, resultantes de reduções importantes em citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22 (exceto FNA- γ) após o período de intervenção, comparado aos pacientes controle, com

aumentos significativos em algumas dessas citocinas. O estudo sugere que probióticos de ácido láctico podem reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer colorretal, sem piorar a diarreia. Essa redução inflamatória pode ser por implicações positivas na imunoterapia para tratamento do câncer colorretal, com destaque à importância dos probióticos como possível complemento no tratamento para este tipo de câncer.

O efeito da administração pré-operatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal submetidos à ressecção colorretal, também foi verificada por Polakowski *et al.* (2019), estudando pacientes cujo tratamento primário proposto foi a cirurgia. Durante 7 dias antes da cirurgia, 2 vezes ao dia por via oral, parte dos pacientes recebeu maltodextrina (grupo controle) e o outro recebeu um simbiótico contendo os probióticos *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus casei* LPC-37 e *Bifidobacterium lactis* HN019, mais o prebiótico fruto-oligossacarídeo. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional e dosagens de proteína C reativa (PCR), interleucina (IL)-6, albumina sérica e transferrina. Os resultados incluíram a redução dos marcadores inflamatórios PCR no grupo que recebeu o simbiótico, bem como uma redução nas complicações infecciosas pós-operatórias, no tempo de uso de antibióticos e no tempo de internação hospitalar. Três mortes foram relatadas no grupo controle e nenhuma no grupo simbiótico. Conclui-se que a probióticos e prebióticos combinados, administrados aos pacientes antes da cirurgia podem ser benéficos na redução da inflamação, na estimulação da função intestinal e na diminuição de complicações pós-operatórias.

Efeitos da ingestão de prebióticos na função imunológica e na estrutura da microbiota intestinal em pacientes submetidos a ressecção radical foram relatados por XIE *et al.* (2019). Os autores dividiram os pacientes em dois grupos, o controle e o que recebeu a suplementação de prebióticos contendo frutooligossacarídeos, xilooligossacarídeos, polidextrose e dextrina resistente, formulados em 30 g ao dia, por 7 dias. A suplementação proporcionou aumentos significativos nos níveis dos indicadores imunológicos transferrina, IgG e IgM no pré-operatório e de IgG, IgA, CD3⁺CD8⁺ e CD19⁺ no pós-operatório. Houve, também, alterações na composição da microbiota intestinal nos pacientes que receberam prebióticos, com aumento na abundância de *Bifidobacterium* e *Enterococcus* e redução na abundância de Bacteroidetes. O estudo sugere que a suplementação com prebióticos pode tanto ter

benefícios a resposta imunológica como impactar positivamente a microbiota intestinal em pacientes submetidos à cirurgia.

Numerosos estudos têm salientado a diminuição das complicações infecciosas pós-operatórias relacionadas à ingestão de probióticos ou simbióticos (Tabela 2). Em síntese, os estudos 6 e 7 utilizaram as cepas *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum* e como resultado reportam redução da permeabilidade intestinal. Os estudos 6, 7, 8 e 10 utilizaram a cepa probiótica *Lactobacillus acidophilus* dentre outras, e como resultado semelhante ocorreu redução de complicações infecciosas pós-operatórias. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos 13 e 16, utilizando, também, *Lactobacillus acidophilus*, mas combinada com *Lactobacillus plantarum*, entre outras.

Tabela 2 - Comparação de probióticos, prebióticos e simbióticos e efeitos da suplementação em pacientes em tratamento perioperatório.

AUTOR	CEPAS PROBIÓTICAS	PREBIÓTICOS	EFEITOS DO TRATAMENTO (em relação ao grupo placebo)
4 GIANOTTI <i>et al.</i> (2010)	<i>Bifidobacterium longum</i> ; <i>Lactobacillus johnsonii</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Efeito positivo na Microbiota Intestinal Atividade das células imunológicas
5 KAKAEI <i>et al.</i> (2019)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Bifidobacterium breve</i> ; <i>B. longum</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> ; <i>Streptococcus thermophilus</i>	ausente	ausente
6 LIU <i>et al.</i> (2013)	<i>L. plantarum</i> ; <i>L. acidophilus</i> ; <i>B. longum</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Redução de complicações infecciosas pós operatória Melhoria da função da barreira intestinal Redução da permeabilidade intestinal
7 LIU <i>et al.</i> (2015)	<i>L. plantarum</i> ; <i>L. acidophilus</i> ; <i>B. longum</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Redução de complicações infecciosas pós operatória Menor tempo de internação hospitalar Redução da permeabilidade intestinal
8 KOTZAMPASSI <i>et al.</i> (2015)	<i>L. acidophilus</i> ; <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>L. plantarum</i> ; <i>Saccharomyces boulardii</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Redução de complicações infecciosas pós operatória Menor tempo de internação hospitalar
9 MIZUTA <i>et al.</i> (2016)	<i>B. longum</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Efeito positivo na Microbiota Intestinal Níveis sanguíneos mais saudáveis Menor tempo de internação hospitalar
10 BAJRAMAGIC <i>et al.</i> (2019)	<i>L. acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus casei</i> ; <i>B. breve</i> <i>L. plantarum</i> ; <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>B. lactis</i> ; <i>Bifidobacterium bifidum</i> ; <i>S. thermophilus</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Redução de complicações infecciosas pós operatória
11 HORVAT <i>et al.</i> (2010)	<i>Pediococcus pentosaceus</i> ; <i>L. plantarum</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> ; <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	β -glucana; Inulina; Pectina Amido resistente	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de Interleucina-6 Aumento de fibrinogênio
12 KOMATSU <i>et al.</i> (2016)	<i>L. casei</i> ; <i>B. breve</i>	Galactooligosacarídeos	<ul style="list-style-type: none"> Efeito positivo na microbiota intestinal Aumento da concentração de ácidos orgânicos fecais
13 FLESCHE <i>et al.</i> (2017)	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>L. paracasei</i> ; <i>B. lactis</i>	Frutooligosacarídeos	<ul style="list-style-type: none"> Redução de complicações infecciosas pós operatória
14 TAN <i>et al.</i> (2016)	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>Lactobacillus lactis</i> <i>B. bifidum</i> ; <i>B. longum</i> ; <i>Bifidobacterium infantis</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Retorno precoce da função intestinal após cirurgia Menor tempo de internação hospitalar
15 ZAHARUDDIN <i>et al.</i> (2019)	<i>L. acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus lactis</i> ; <i>L. casei</i> <i>B. longum</i> ; <i>B. bifidum</i> ; ; <i>B. infantis</i>	ausente	<ul style="list-style-type: none"> Redução de citocinas pró-inflamatórias
16 POLAKOWSKI <i>et al.</i> (2019)	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>B. lactis</i>	Frutooligosacarídeos	<ul style="list-style-type: none"> Redução de Complicações Infecciosas Menor tempo de Internação Hospitalar Redução de marcadores inflamatórios PCR
17 XIE <i>et al.</i> (2019)	AUSENTE	Frutooligosacarídeos; Polidextrose Xilooligosacarídeos; Dextrina resistente	<ul style="list-style-type: none"> Efeito positivo na microbiota intestinal Aumento dos níveis de indicadores imunológicos

Fonte: Elaboração da própria autora

Os estudos 6, 7, 8, 14 e 16 usaram *Lactobacillus acidophilus* entre as cepas da suplementação e observaram uma diminuição no tempo de internação e comparação ao grupo controle. Os estudos 7, 9 e 14 também verificaram redução no período de internação, e esses ensaios têm em comum a administração da cepa *Bifidobacterium longum*. Ainda com *B. longum*, os estudos 4 e 9 tem como similaridade o efeito positivo observado na microbiota dos pacientes.

Em síntese, apesar das variações nos resultados em vários aspectos, diversos estudos empregando cepas similares de probióticos em pacientes submetidos a cirurgia colorretal, com frequência, a administração revelou-se benéfica na redução de complicações pós-operatórias e na promoção da saúde intestinal. Importa notar que a seleção de cepas específicas, dosagens e protocolos de administração pode exercer influência nos desfechos.

5.3 Qualidade de vida e sobrevivência

LEE *et al.* (2014) avaliaram como probióticos podem ajudar nos sintomas intestinais e melhorar a qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer colorretal em estágios 2 ou 3. O estudo envolveu pacientes, com idade superior a 20 anos, que apresentavam bom desempenho e haviam completado o tratamento entre 6 semanas e 2 anos antes. Os participantes foram divididos em dois grupos, o grupo controle e o que recebeu probióticos ao longo de 12 semanas. A suplementação com probiótico continha *Lactobacillus rhamnosus* Rosell®-11 e *Lactobacillus helveticus* Rosell®-52 ministrada em comprimidos, duas vezes ao dia, durante ou após as refeições. O estudo concluiu que a suplementação resultou em uma redução significativa na proporção de participantes com sintomas de desconforto intestinais após 12 semanas de tratamento. Além disso, houve melhorias significativas na qualidade de vida, saúde mental e fadiga relacionada ao câncer no grupo que recebeu probióticos, em comparação com o controle, sugerindo que a suplementação pode ser benéfica para pacientes sobreviventes de câncer colorretal.

O gene CYLD é um supressor tumoral que, em muitos tipos de câncer, é bem reduzido. ZAMANI *et al.* (2023), em seu estudo, investigaram o nível de proteína CYLD e a via de sinalização NF- κ B (gene inflamatório que contribuem para a formação e desenvolvimento de tumores) em pacientes com câncer retal, que

consumiram *Lactobacillus acidophilus*. Os pacientes não metastáticos foram divididos no grupo probiótico e o controle. Os níveis séricos da proteína NF- κ B diminuíram, enquanto a proteína CYLD aumentou na comparação entre os pré-tratamento e o controle. Os níveis de expressão de oncogenes também diminuíram e os níveis de expressão de genes supressores de tumor aumentaram significativamente após o consumo de *L. acidophilus*. Outra informação importante foi a taxa de sobrevida mais longa do grupo para estes pacientes em comparação com o grupo controle, respectivamente, 69,4 e 49% dos pacientes, durante de cinco anos de acompanhamento. Ou seja, bactérias acetato e gram-positivas podem inibir o NF- κ B induzindo CYLD e bloquear as vias do NF- κ B, sugerindo que podem reduzir fatores de inflamação. Esses achados promissores podem abrir caminho para futuros ensaios clínicos em pacientes com câncer submetidos a terapias anticâncer.

Nos estudos apresentados, mesmo não estudando as mesmas cepas, usaram mesmo gênero (Tabela 3). Nos estudos 18 e 19 o gênero foi *Lactobacillus*, porém cepas diferentes, mas ambos reportaram resultados promissores, com melhoras na qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes.

Tabela 3 - Comparação de probióticos e o efeito na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com câncer colorretal.

	AUTOR	CEPAS PROBIÓTICAS	PREBIÓTICOS	EFEITOS DO TRATAMENTO (em relação ao grupo controle)
18	LEE <i>et al.</i> (2014)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de sintomas gastrointestinais; • Melhoria na saúde mental; • Diminuição da fadiga.
19	ZAMANI <i>et al.</i> (2023)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Maior taxa de sobrevida; • Diminuição de fatores de inflamação.

Fonte: Elaboração da própria autoria

6. CONCLUSÃO

A pesquisa sobre o uso de probióticos e prebióticos no tratamento de pessoas com câncer colorretal é promissora, mas complexa. Seus ensaios clínicos demonstraram uma gama de resultados, indicando que o impacto desses suplementos pode variar dependendo de diversos fatores, como a composição das cepas probióticas, a combinação de probióticos e prebióticos, e a fase e o tipo de tratamento em que são administrados.

No tratamento quimioterápico, os probióticos e prebióticos podem desempenhar um papel importante na mitigação dos efeitos colaterais da quimioterapia, como diarreia e comprometimento do sistema imunológico. Entretanto, os resultados variam entre os estudos, indicando a necessidade de pesquisas mais aprofundada para identificar as cepas probióticas e as combinações mais eficazes.

No tratamento perioperatório, a suplementação com probióticos e prebióticos auxilia a preparação do paciente para a cirurgia, com redução no risco de complicações pós-operatórias. Novamente, a falta de consenso entre os estudos destaca a complexidade do assunto.

Para os sobreviventes do câncer colorretal, o uso de probióticos e prebióticos mostraram restaurar a saúde intestinal após tratamentos agressivos. No entanto, estudos mais amplos e de longo prazo são necessários para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do uso de probióticos, prebióticos ou simbióticos nestes pacientes.

Em resumo, os probióticos e prebióticos têm potencial no tratamento de câncer colorretal, mas sua eficácia é influenciada por uma série de fatores. A pesquisa continua a evoluir, e é fundamental uma abordagem mais personalizada para maximizar os benefícios desses suplementos, contribuindo assim para a melhoria na qualidade de vida e nos resultados de tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALAM, Z. *et al.* The potential role of prebiotics, probiotics, and symbiotic in adjuvant cancer therapy, especially colorectal cancer. **Journal of Food Biochemistry**, Hoboken, v. 46, n. 10, p. e13791, out 2022.
- BAJRAMAGIC, S. *et al.* Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. **Medical Archives**, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, v. 73, n. 5, p. 316-320, out 2019.
- CABALLERO, B.; ALLEN, L.; PRENTICE, A. (Editors). **Encyclopedia of Human Nutrition**. 4. ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2023.
- CUNNINGHAM, M. *et al.* Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. **Trends in microbiology**, London, v. 29, n. 8, p. 667-685, fev 2021.
- EWING, I. *et al.* The molecular genetics of colorectal cancer. **Frontline Gastroenterology**, London, v. 5, n. 1, p. 26-30, jan 2014.
- FLESCH, A. T. *et al.* Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 6, p. 567-573, nov 2017.
- GIANOTTI, L. *et al.* A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 16, n. 2, p. 167-75, jan 2010.
- GIBSON, G. R. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, Berlin, v. 14, n. 8, p. 91-502, ago 2017.
- GUARNER, F. (Coord.) *et al.* **Probióticos e Prebióticos**, Milwaukee, WI, USA: WGO; Global Guidelines and Cascades, 2017. Acesso em 2023. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>
- HAUSMAN, D. M. What Is Cancer? **Perspectives in Biology and Medicine**, Baltimore, v. 62, n. 4, p. 778-784, nov 2019.
- HENDLER, R.; ZHANG Y. Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. **Medicines**, Basel, v. 5, n. 3, p. 101, set 2018.

HILL, C. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, Berlin, v. 11, n. 8, p. 506-514, aug 2014.

HOLZAPFEL, W.; SCHILLINGER, U. Introduction to pre- and probiotics. **Food Research International**, Amsterdam, v. 35, n. 2/3, p. 109-116, mar 2002.

HORVAT, M. *et al.* Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. **Wien Klin Wochenschr**, Wien, v.122 Suppl., n. 2, p. 26-30, mai 2010.

HUANG, F. *et al.* Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 2, p. 356, jan 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
Acesso em: 2023.

KAKAEI, F. *et al.* Assessment of probiotic effects on colorectal surgery complications: A double blinded, randomized clinical trial. **Biomedical Research and Therapy**, Ho Chi Minh, v. 6, n. 3, p. 3067-3072, mar 2019.

KERRY, R. G. *et al.* Benefaction of probiotics for human health: A review. **Journal of Food and Drug Analysis**, Berkeley, v. 26, n. 3, p. 927-939, fev 2018.

KOMATSU, S. *et al.* Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. **Surgery Today**, Tokyo, v. 46, n. 4, p. 479-490, abr 2016.

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**, New York, v. 39, n. 11, p. 2776–2783, nov 2015.

KVAKOVA, M. *et al.* Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 28, n. 27, p. 3370-3382, jul 2022.

LEE, C.-G. *et al.* Exploring probiotic effector molecules and their mode of action in gut-immune interactions. **FEMS Microbiology Reviews**, Oxford, v. 47, n. 4, p. fuad046, jul 2023.

LEE, J. *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**, Amsterdam, v. 46, n. 12, p. 1126-1132, out 2014.

LEVY, M. *et al.* Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, Berlin, v. 17, n. 4, p. 219–232, mar 2017.

LIU, Z. *et al.* Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. **BMC Gastroenterology**, London, v. 15, n. 34, p. 1-13, mar 2015.

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. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 1, p. 1-10, jan 2013.

MALUF, F. C.; DORNELLAS, A. **Vencer o câncer de intestino, reto e canal anal: evitar, tratar, curar.** 1.ed. Santana de Parnaíba, SP: Manole, 2022.

MANZOOR, S. *et al.* Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. **Nutrition**, New York, v. 96, n. 1, p. 111602, apr 2022.

MARKOWIAK, P.; SLIZEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, Basel, v. 9, n. 9, p. 1021, set 2017.

MARQUES, C. *et al.* **Oncologia: Uma abordagem multidisciplinar.** 1.ed. Recife, PE: Carpe Diem Edições e Produções Ltda., 2015.

MARTYNIAK, A. *et al.* Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. **Biomolecules**, Basel, v. 11, n. 12, p.1903, dez 2021.

MEGO, M. *et al.* Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo-controlled pilot study. **Complementary Therapies in Medicine**, Midlothian, v. 23, n. 3, p. 356-362, abr 2015.

MIZUTA, M. *et al.* Perioperative supplementation with bifidobacteria improves postoperative nutritional recovery, inflammatory response, and fecal microbiota in patients undergoing colorectal surgery: a prospective, randomized clinical trial. **Bioscience of Microbiota Food and Health**, Tokyo, v. 35, n. 2, p. 77-87, dez 2016.

OSTERLUND, P. *et al.* Lactobacillus supplementation for diarrhea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomized study. **British Journal of Cancer**, Cambridge, v. 97, n. 8, p. 1028-34, set 2007.

PLAZA-DIAZ, J. *et al.* Mechanisms of Action of Probiotics. **Advances in Nutrition**, Oxford, v. 10, n.1, p. 49-66, jan 2019.

POLAKOWSKI, C. B. *et al.* Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Nutrition**, New York, v. 58, n. 1, p. 40-46, fev 2019.

QUIGLEY, E. M. M. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, New York, v. 17, n. 2, p. 333-344, 2019.

RASTALL, R. A. *et al.* Structure and function of non-digestible carbohydrates in the gut microbiome. **Beneficial microbes**, Netherlands, v. 13, n. 2, p. 95-168, 2022.

RAWLA, P. SUNKARA, T.; BARSOUK, A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. **Gastroenterology Review (Przegląd Gastroenterologiczny)**, Poznań, v. 14, n. 2, p. 89-103, jan 2019.

SAAD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, mar. 2006.

SANDERS, M. E. Probiotics: considerations for human health. **Nutrition Reviews**, Cary, v. 61, n. 3, p. 91-99, mar 2003.

SANDERS, M. E. *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, Berlin, v. 16, n. 10, p. 605-616, out 2019.

SLAVIN, J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, Basel, v. 5, n. 4, p. 1417-35, abr 2013.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA-A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209–249, mai 2021.

TAN, C. K. *et al.* Pre-surgical Administration of Microbial Cell Preparation in Colorectal Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. **World Journal of Surgery**, New York, v.40, n. 8, p. 1985–1992, abr 2016.

THANIKACHALAM, K.; KHAN, G. Colorectal Cancer and Nutrition. **Nutrients**, Basel, v. 11, n. 1, p. 164, jan 2019.

VANDENPLAS, Y.; HUYS, G.; DAUBE, G. Probiotics: an update. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 1, p. 6-21, jan 2015.

VIEIRA, S. *et al.* **Oncologia Básica**. 1.ed. Teresina, PI: Fundação Quixote, 2012.

WEISS, G; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **CMLS-Cellular and Molecular Life Sciences**, Basel, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, mar 2017.

XIE, X. *et al.* Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. **Nutrition**, Amsterdam v. 61, n. 1, p. 132-142, mai 2019.

ZAHARUDDIN, L. *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. **BMC Gastroenterology**, London, v. 19, n. 1, p.131, jun 2019.

ZAMANI, F. *et al.* Expanding CYLD protein in NF- κ B/TNF- α signaling pathway in response to *Lactobacillus acidophilus* in non-metastatic rectal cancer patients. **Medical Oncology**, Totowa, v. 40, n. 10, p.302, set 2023.