



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

Uso de probióticos no tratamento do câncer colorretal

Aluno: Marcos Oliveira Takenaka

Professora Orientadora Me. Daniela de Araújo Medeiros Dias

Brasília
2018

1. INTRODUÇÃO

Segundo Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde apenas no ano de 2012 teve-se a incidência global de cerca de 8 milhões de novos casos da doença, além de 5.3 milhões de mortes no mesmo ano resultante da doença (WHO, 2015). No Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer para cada ano, sendo os cânceres de cólon e reto responsáveis pela ocorrência de 17.380mil novos casos em homens e 18.980mil em mulheres (INCA, 2017).

O desenvolvimento do câncer colorretal (CCR) se caracteriza por ser uma doença de cunho multifatorial, sendo atribuída tanto a fatores genéticos quanto a hábitos alimentares e de estilo de vida (RAMAN, 2013), destacando-se os hábitos do estilo de vida ocidental, que contribuirão com o aumento dos índices da doença durante os próximos anos (ARNOLD, 2017). O CCR tem sua patogênese se iniciando através de um processo gradual pelo qual pólipos adenomatosos pré-cancerosos desenvolvem-se no cólon e assim progridem em carcinomas invasivos e metastáticos ao longo do tempo (KANG, 2017).

Com a incidência da doença crescendo ao longo dos anos, medidas para o tratamento e manejo da doença surgem. Um dos temas que vem levado grande destaque é o uso de probióticos, devido à interação entre o microbioma humano, hospedeiro e suas relações com diversas funções vitais, metabólicas, neurológicas e imunológicas (GOLKHALI, 2018). Estima-se que o trato gastrointestinal contenha tantas bactérias quanto o número de células que compõe o corpo humano, com grande parte do papel dessas espécies bacterianas ainda desconhecidas na saúde humana (TILG, 2018).

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que ao serem administrados em quantidades adequadas, alcançam o intestino em número viável para concederem benefícios à saúde do hospedeiro (SANDERS, 2015), e seu uso tem se mostrado benéfico no tratamento e na prevenção de neoplasias, tanto em ensaios in vitro e animais como em humanos na modulação do microbioma, o que leva à benefícios na potencial resposta de ativação de mecanismos anti-inflamatórios e anticarcinogênicos (CHONG, 2013).

O tratamento médico padrão para o CCR envolve a ressecção cirúrgica do tumor e o uso do tratamento quimioterápico, que somente é aplicável em pacientes com CCR já em estágio avançado, estágio III de doença ou estágio II a depender de critério médico (MS, 2014).

Trabalhos que estudam e testam o uso de probióticos como coadjuvantes no tratamento quimioterápico de CCR são poucos e com amostra reduzida, em consequência de o manejo cirúrgico ser o padrão na maioria dos casos. Porém os poucos resultados levam às mesmas conclusões de melhora de quadros diarreicos advindos da quimiotoxicidade de alguns quimioterápicos específicos. Fato esse que leva à uma melhora da qualidade de vida desses indivíduos durante o momento de tratamento (OSTERLUND, 2007; MEGO, 2015)

Pacientes cirúrgicos de CCR, têm uma chance elevada de complicações infecciosas pós-operatórias comparado com outras cirurgias também de grande porte, devido à redução da função da barreira intestinal e da resposta imune local em virtude da quebra do equilíbrio microbiano, promovendo assim, inflamação sistêmica e potencial surgimento de infecção pós-operatória. Dessa forma, o uso de probióticos pode atuar na promoção do equilíbrio microbiano, melhorando a função e barreira intestinal, o que tem consequência na melhora dos resultados obtidos em pacientes submetidos à cirurgia colorretal (ANDERSON, 2018).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a influência do uso de probióticos como forma auxiliar no tratamento do câncer colorretal, discutindo assim seus possíveis mecanismos de ação sobre a doença e complicações relacionadas ao tratamento.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura a respeito do tema, mediante consulta às bases de dados PUBMED, SCIELO, EBSCOhost e PERIÓDICOS CAPES/MEC.

Na busca por estudos foram selecionados os escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola; e utilizados os descritores DeSC: "probiotics AND colorectal cancer", "microbiome AND colorectal cancer". Foram selecionados os seguintes filtros: texto completo, data de publicação e tipo de recurso publicados no período de 2007 a 2018. Foram excluídos os que não se adequaram ao tema dos objetivos propostos e seguidamente foram lidos os artigos na íntegra, eliminando os estudos feitos *in vitro*/animais e os não realizados com o público-alvo; e selecionando os artigos originais, realizados em humanos e os relacionados com a temática proposta. Não foram definidos tipos específicos de cepas bem como dose e duração de tratamento.

A análise de dados foi iniciada com a leitura dos títulos. Em seguida foi realizada a leitura dos resumos e ao final a leitura dos artigos na íntegra. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos foram excluídos aqueles que avaliaram estudos *in vitro*/animais e com população insignificante. Foram selecionados os estudos que avaliaram o uso de probióticos no tratamento de pacientes com CCR e que forneceram maior compreensão dos temas propostos para esse trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As interações entre a microbiota e o hospedeiro são inúmeras, desempenhando papéis críticos no metabolismo de nutrientes, digestão de carboidratos não digeríveis, além da modulação do sistema imune do hospedeiro e proteção quanto aos possíveis prejuízos causados por microorganismos patogênicos. Quando essa relação natural entre hospedeiro e microbiota é perturbada, resulta na alteração na camada microbiana normal, levando à disbiose, que é considerada uma das causas mais comuns para surgimento tanto de doenças inflamatórias intestinais quanto de CCR (MARMOL, 2017).

Os mecanismos de ação e suas hipóteses conhecidas atualmente dos probióticos quanto à prevenção do CCR são vastos, tendo como mecanismo central de sua ação a modulação da microbiota a fim de que microorganismos benéficos advindos da suplementação de probióticos compitam com microorganismos patogênicos e enriqueçam a mucosa. Dessa forma, o efeito nocivo conhecido de bactérias patogênicas como as do grupo das *Fusuobacterias*, *Bacteroides*, *Eubacterias* e *E. coli*, que são encontradas em maior quantidade em pacientes com CCR, seria então abrandado pela terapia com probióticos (KAHOULI, 2013).

O consumo de probióticos também está associado ao mecanismo de melhoria e reforço da barreira epitelial do intestino (GIANOTTI, 2010; LIU, 2011), com o objetivo de prevenir a translocação bacteriana local e de proteção da barreira intestinal de agentes físicos, químicos e biológicos que possam repercutir em um possível aparecimento de evento neoplásico. Dessa forma, bactérias patogênicas não conseguiriam penetrar a mucosa e iniciar uma resposta inflamatória local e adjacente, por consequência não causando dano e diminuindo o risco para o desenvolvimento de CCR (KAHOULI, 2013).

A administração de probióticos parece também ter uma relação com substâncias carcinogênicas e mutagênicas, como compostos n-nitrosos, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, produzidos singularmente por conta do consumo de carnes vermelhas em altas temperaturas e processadas, podendo observar um papel de combate a essas substâncias em estudos in vitro. Além da hipótese do bloqueio da fase de iniciação da doença, na qual se observa a

redução da exposição a carcinógenos, redução do dano ao DNA, prevenção do estresse oxidativo, bem como na fase de promoção do CCR, em que a microbiota saudável promove o aumento da diferenciação celular, apoptose, modulação do sistema imune e a regulação da inflamação (CHONG, 2013).

Os probióticos aumentam a fermentação de carboidratos não digeríveis, levando à produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC's), como o formiato, acetato, propionato e butirato, que são substratos para a manutenção da integridade da mucosa saudável. Além disso os AGCC's têm papel importante na regulação do sistema imune, na resposta anti-inflamatória local, impedindo danos à mucosa e possível translocação bacteriana, além de também periférica, auxiliando na regulação principalmente de NF- κ B, IL-6 e IL-12 (MORRISON, 2016).

O desbalanceamento do microbioma humano também leva ao quadro de inflamação crônica na região, pela então não proteção contra fatores carcinogênicos, mutagênicos e inflamatórios ocasionados tanto pela alimentação quanto por bactérias patogênicas já abordadas. A inflamação crônica, por sua vez, representa um importante e potente fator intrínseco carcinogênico pela indução de dano ao DNA, levando à sua mutação, ativação de proto-oncogenes e formação da possível célula que dará início ao evento neoplásico (TILG, 2018).

Estudos realizados para a análise da eficácia e dos mecanismos de ação dos probióticos em humanos crescem, dessa forma diversos tipos de cepas, posologias e durações são adotados para elucidar o real benefício dos probióticos. Os recentes estudos buscam analisar pacientes que possuem CCR e seus desfechos clínicos frente à diversas variáveis do tratamento cirúrgico (Tabela. 1), dessa forma condensando as diversas informações, hipóteses e segurança do uso de probióticos em manejos cirúrgicos de CCR.

3.1. MANEJO CIRÚRGICO

Dos 15 trabalhos realizados em humanos pós-cirúrgicos nas bases de dados, foram elegíveis 6 artigos de acordo com os critérios estabelecidos nesta revisão, para a formação da Tabela 1. Destaca-se que houveram diferentes formas de intervenção em relação à dose, tipo de cepas e tempo. Os estudos selecionados foram realizados com pessoas no pós-operatório de cirurgia de ressecção do cólon eletiva que apresentavam idade média semelhantes, com a maioria deles utilizando grupo controle com placebo composto de algum carboidrato; em sua maioria, eles

utilizaram suplementos com cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, analisando sua relação com os sintomas do trato gastrointestinal, tempo de recuperação, infecção pós cirúrgica e resposta imunológica. A duração dos estudos variou entre 3 a 16 dias, com variações entre a administração pré ou pós-operatória.

Os achados do uso de probióticos em pacientes cirúrgicos de CCR se mostram promissores quanto ao principal papel de seu uso, que seria a modulação da microbiota a fim de melhorar a proteção da barreira e diminuir o número de bactérias patogênicas por meio da exclusão competitiva, além de na maioria dos estudos encontrarem resultados positivos com relação à melhora da resposta imune do paciente, bem como menor número de infecções e complicações pós-cirúrgicas.

Os achados de Kotzampassi (2015) se mostram interessantes, com índices de complicações gerais menores no grupo que passou pela terapia com probióticos, com quedas nos índices de infecções cirúrgicas locais e pulmonares, vazamento de líquido anastomótico e necessidade de intubação e respiração mecânica. Dessa forma podendo relacionar esses resultados ao menor tempo de hospitalização. Além disso, também foi observado um menor tempo para a retomada de mobilidade intestinal e defecação, o que em âmbito hospitalar e cirúrgico é de suma importância.

Foi encontrado também uma relação positiva entre o grupo de terapia com probióticos e a expressão do gene SOCS3, que suprime as respostas exacerbadas de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α .

No estudo de Gianotti (2010) foram estabelecidos três grupos, contendo dois grupos probióticos, um grupo com baixa dose e o outro com alta dose, além do grupo placebo. Foram analisadas amostras de fezes antes da terapia com probióticos, mostrando que *Lactobacillus johnsonii* (La1) e *Bifidobacterium longum* (BB536) não estavam colonizando os pacientes, já após 4 dias de administração, no dia da cirurgia foi possível observar a colonização em maior quantidade de La1 no grupo com alta dose do tratamento (60%) em relação ao da baixa dose (27,2%), entretanto BB536 não foi encontrado. A mesma tendência foi observada na análise de *Enterobacteriaceae* e *Enterococos*, com o grupo com alta dose tendo menor contagem desses microrganismos patogênicos. No quinto dia de tratamento não foi encontrado a colonização de La1 e BB536.

A análise imunológica mostrou uma proliferação inespecífica dos subgrupos de linfócitos, com ressalva de células B, nos pacientes que receberam probióticos, Gianotti observa que esse fato pode ser dose dependente, porém sem desvios estatísticos significativos.

A pesquisa de Liu (2010) observou complicações pós-operatórias por infecção menos acentuadas no grupo probiótico (14%) quando comparado ao grupo controle (46%), além dos menores índices de diarreia, cólicas e distensões abdominais, bem como menor tempo para a primeira defecação.

Também foi apresentado uma menor permeabilidade intestinal, com base nos índices da relação lactulose/manitol, que se mostraram diminuídos a partir do décimo dia no grupo de probióticos, além de uma melhora na riqueza da microbiota com o aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* bem como a diminuição de microrganismos como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* e *Candida*, a partir da análise de amostras fecais. Análises com amostras de sangue também apontaram menores incidências para resultado positivo de cultura de bactérias em pacientes do grupo de probióticos.

No estudo de Gao (2015) foi observada uma maior riqueza e diversidade de microrganismos, modulação da estrutura da microbiota, com diminuição de bactérias patogênicas, em especial a *Fusuobacterium*, encontrada em abundância em pacientes com CCR e diminuída em pacientes saudáveis. Os resultados encontrados apontam para uma das principais funções dos probióticos no trato gastrointestinal, que seria a competição por exclusão, dessa forma podendo atuar também em pacientes com a camada descolonizada com CCR.

Sadahiro (2014), diferentemente dos achados dos outros estudos, comparou o uso de probióticos e antibióticos na prevenção de infecção local advinda da cirurgia. Foram encontrados resultados positivos somente com o uso dos antibióticos, o que mostra a potência da terapia com antibióticos em relação à terapia com somente probióticos. Estranhamente a análise fecal pós cirúrgica encontrou um aumento de *Clostridium difficile* no grupo de probióticos, o que mostra que os probióticos não surtiram efeito de competição exclusiva.

Um fato importante abordado nos procedimentos cirúrgicos dos estudos é o fato de que os pacientes que passaram pela cirurgia, previamente são submetidos à uma limpeza de intestino, que é uma técnica que há certo tempo vem sendo

discutida acerca de sua eficácia (DeBARROS, 2013), entretanto novas diretrizes acerca do preparo do paciente frente à esses procedimentos cirúrgicos, apoiam o uso da limpeza juntamente a terapia com antibióticos (CARMICHAEL, 2017) . Hovart (2010) propõe em seu estudo a avaliação entre o uso de simbióticos e prebióticos e o procedimento de limpeza do intestino. Interessantemente os achados do grupo de prebióticos e os de limpeza de intestino foram similares, porém o grupo que recebeu probióticos com acréscimo de Prebióticos, no intestino sem passar pelo procedimento de limpeza, estimulou uma resposta inflamatória maior. O grupo que dispunha de probióticos apresentou índices elevados de fibrinogênio após 24h e IL-6 após 72 horas de pós cirúrgico, entretanto sem diferença nos índices de PCR e contagem de leucócitos, além dos índices de complicações sem alterações. Podendo assim fazer o questionamento quanto à real efetividade do procedimento de limpeza do intestino.

Apesar de certa heterogeneidade dos estudos, grande parte apresenta resultados positivos no que diz respeito ao uso e eficácia dos probióticos em pacientes cirúrgicos de CCR, podendo-se atribuir alguns desses resultados aos gêneros das cepas ou tempo de intervenção dos probióticos usados e por serem cirurgias eletivas em que existe um preparo prévio do paciente a fim de que se evite o máximo de complicações.

Já estudos que analisam o uso de probióticos em pacientes com CCR que passam pelo tratamento não cirúrgico são menores e assim como os que avaliam pacientes de manejo cirúrgico, buscam a resposta acerca da pergunta se é realmente seguro o uso de probióticos adjunto do tratamento quimioterápico da doença.

3.2. TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Dos 6 trabalhos realizados em humanos pós-cirúrgicos nas bases de dados, foram elegíveis 2 artigos de acordo com os critérios estabelecidos nesta revisão, para a formação da Tabela 2. Destaca-se, assim como na Tabela.1, que houve diferentes formas de intervenção em relação à dose, tipo de cepas e tempo. Os estudos selecionados foram realizados com pessoas submetidas à quimioterapia para tratamento de CCR, com a maioria deles utilizando grupo controle com placebo composto de algum carboidrato; em sua maioria, eles utilizaram suplementos com cepas de *Lactobacillus*, analisando sua relação com os sintomas do trato

gastrointestinal, principalmente a diarreia. A duração dos estudos variou entre 12 a 24 semanas.

Os resultados obtidos nesses estudos, tanto de Osterlund (2007) e Mego (2015) se mostram promissores quanto ao uso de probióticos na tolerabilidade do tratamento quimioterápico, que provoca quadros diarreicos constantes e por vezes graves. Dessa forma a administração de probióticos se torna positiva na resposta a esses sintomas adquiridos pela toxicidade da terapia.

Esta presente revisão ainda possui algumas limitações: o fato da heterogeneidade da administração de probióticos em cada estudo, bem como a especificidade das cepas usadas, se torna impraticável uma comparação direta entre estudos, além de que as intervenções realizadas no pacientes cirúrgicos possuem um caráter agudo, sem uma avaliação do paciente após certo tempo de procedimento, não sendo possível determinar se a intervenção de curto prazo surte efeito duradouro nos parâmetros analisados bem como se a colonização e equilíbrio da mucosa são efetivas ao ponto de se conservar à longo prazo.

TABELA 1. COMPARAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO CEGO NO USO DE PROBIÓTICOS PRÉ E PÓS-CIRÚRGICOS DE CIRURGIA ELETIVA DE CÂNCER COLORRETAL EM ADULTOS, 2010-2018. (N=6)

ESTUDO	OBJETIVOS	CEPAS/DOSE	DURAÇÃO (DIAS)	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
KOTZAMPAS SI, 2015 (Grécia)	Avaliar os efeitos da suplementação de probióticos após cirurgia eletiva de câncer colorretal, avaliando seu efeito na expressão de genes que regulam a produção de citocinas pró inflamação.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5) 1.75 X 10 ⁹ cfu <i>Lactobacillus plantarum</i> 0.5 X 10 ⁹ cfu <i>Bifidobacterium lactis</i> (BB-12) 1.75 X 10 ⁹ cfu <i>Saccharomyces boulardii</i> 1.5 X 10 ⁹ cfu (2 vezes ao dia)	Pré: 1 Pós: 14	164 pacientes adultos admitidos entre abril de 2013 e julho de 2014 programados para sofrer cirurgia eletiva de ressecção colônia.	A administração de probióticos diminuiu significativamente a taxa de todas as complicações maiores no pós-operatório. Tempo até que a alta hospitalar foi encurtada. A expressão gênica de SOCS3 foi positivamente relacionada com a expressão gênica do TNF e da IL-6 circulante no grupo probiótico.	A formulação probiótica diminuiu significativamente o risco de complicações pós-operatórias, principalmente ventilação mecânica, infecções e vazamento de anastomose. A modulação de SOCS3 é um mecanismo sugerido para tal resultado. (Codifica para a proteína SOCS3 que suprime as respostas de excessivas de citocinas)
GIANOTTI, 2010 (Italia)	Avaliar se probiótico administrado no pré-operatório, podem aderir à mucosa do cólon, reduzir a concentração de patógenos nas fezes.	<i>Bifidobacterium longum</i> (BB536) <i>Lactobacillus johnsonii</i> (La1) Grupo B: 10 ⁷ Grupo C: 10 ⁹ (2 vezes ao dia)	Pré: 3 Pós: 2-4	31 pacientes adultos submetidos à ressecção colorretal eletiva para câncer.	Aumento da expressão de CD3, CD4, CD8, naive e linfócitos de memória.	La1 adere à mucosa do cólon e afeta a microbiota intestinal, reduzindo a concentração de patógenos e modulando a imunidade local.
LIU 2011 (China)	Determinar os efeitos da administração de probióticos na função da barreira intestinal e o resultado cirúrgico em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de CCR.	<i>Lactobacillus plantarum</i> ≥10 ¹¹ CFU <i>Lactobacillus acidophilus</i> ≥7.0 X 10 ¹⁰ CFU <i>Bifido-bacterium longum</i> ≥5.0 X 10 ¹⁰ CFU	Pré: 6 Pós:10	114 pacientes submetidos à ressecção radical sem presença de metástase.	Aumento da resistência transepitelial, redução da translocação bacteriana, diminuição de bactérias enteropatogênicas no sangue. Diminuição de complicações pós-operatórias.	Probióticos podem melhorar a integridade da barreira mucosa intestinal, beneficiando a microbiota fecal e diminuindo as complicações infecciosas pós-cirúrgicas em pacientes com câncer colorretal.

ESTUDO	OBJETIVOS	CEPAS/DOSE	DURAÇÃO (DIAS)	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
SADAIRO, 2014 (Japão)	Comparar antibióticos orais e probióticos quanto à capacidade de prevenção de infecção.	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (10 ⁹ de <i>Bifidobacterium bifidum</i> viáveis por nove comprimidos) (3 vezes ao dia)	Pré: 7 Pós: 5	100 pacientes a passar por operações de câncer de cólon eletivas.	Os índices de infecção incisional cirúrgica e vazamento foram significativamente menores no grupo antibiótico.	Para a prevenção de infecção incisional cirúrgica é recomendado o uso de antibióticos ao invés de formulações com probióticos.
GAO, 2015 (China)	Comparar o microbioma do paciente com CCR e pacientes saudáveis e analisar os resultados de intervenção com uso de probióticos em pacientes com CCR.	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Enterococcus faecalis</i> (1:1:1) 1 X 10 ⁷ CFU (3 vezes durante 5 dias)	Pré: 5	22 pacientes com CCR submetidos a colorrectomia radical.	A diversidade da microflora da mucosa foi reduzida em pacientes com CCR. Redução significativa em <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Comamonas</i> , <i>Fusobacterium</i> e expansão de <i>Enterococcus</i> e <i>Proteobacteria</i> .	Probióticos são capazes de efetivamente alterar a composição, riqueza e diversidade da microflora intestinal, inibir certos patógenos potenciais, incluindo <i>Fusobacterium</i> e <i>Peptostreptococcus</i> , além de aumentar o número de microrganismos benéficos.
HOVART, 2010 (Eslovênia)	Comparar a limpeza mecânica pré-operatória do intestino e utilização de simbióticos, avaliando a resposta inflamatória sistêmica e desfecho clínico.	3 grupos: A: Simbióticos B: Prebióticos + Probióticos desativados C: Controle PRO: <i>P. pentosaceus</i> 10 ¹⁰ CFU <i>L. mesenteroides</i> 10 ¹⁰ CFU <i>L. paracasei</i> 10 ¹⁰ CFU <i>L. plantarum</i> 10 ¹⁰ CFU PRE: multi-strain/ Multi fiber Synbiotic 2000	Pré: 3	68 pacientes com CCR submetidos a colorectomia.	Valores aumentados de IL-6 foram detectados 72 h após a operação no grupo. Aumento de fibrinogênio às 24 horas de pós-operatório.	A administração pré-operatória de Prebióticos parece ter o mesmo efeito protetor na prevenção de uma resposta inflamatória pós-operatória que a limpeza mecânica do intestino.

Legenda: CCR: câncer colorretal, CFU: colony forming unit (unidade formadora de colônias), Pré: pré-operação, Pós: pós-operação, PRO: grupo de probióticos, PRE: grupo de prebióticos, SOCS3: suppressor of cytokine signaling 3 (supressor da sinalização de citocinas), TNF: tumor necrosis factor (fator de necrose tumoral), IL-6: interleucina 6.

TABELA 2. COMPARAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO CEGO NO USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE CCR, 2007-2015. (N=2)

ESTUDO	OBJETIVOS	CEPAS/DOSE	DURAÇÃO (DIAS)	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
OSTERLUND, 2007	Compararam em pacientes com uso de 5-fluorouracil e o efeito do uso de probióticos e suplementação de fibra na tolerabilidade ao tratamento quimioterápico.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 2X10 ¹⁰ CFU (2 vezes ao dia) 11g de goma de guar por dia	24 semanas	150 pacientes em tratamento quimioterápico com 5-Fluorouracil	Pacientes do grupo de probióticos obtiveram menos diarreia de grau 3 ou 4, menor desconforto abdominal, necessitaram de menos cuidados hospitalares e tiveram menos reduções de dose de quimioterapia devido à toxicidade.	A administração de probióticos resultou na redução da frequência de diarreia grave e desconforto abdominal relacionado à quimioterapia com 5-fluorouracil.
MEGO, 2015	Determinar a eficácia dos probióticos na prevenção da diarreia induzida por irinotecano (quimioterápico) devido à redução da atividade da beta-D-glucuronidase intestinal.	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> 10X10 ⁹ CFU (1 vez ao dia)	12 semanas	49 pacientes em tratamento quimioterápico com irinotecano	Pacientes do grupo de probióticos tiveram redução na incidência de diarreia grave de grau 3 ou 4, redução da incidência global de diarreia, incidência de enterocolite, menor uso de drogas antidiarreicas.	A administração de probióticos nesse grupo de pacientes se mostrou satisfatória com relação à toxicidade intestinal provocada pela droga administrada como quimioterápico, diminuindo os quadros diarreicos.

Legenda: CFU: colony forming unity (unidade formadora de colônias).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos achados dessa revisão pode-se verificar que o uso pré e pós-operatório de probióticos pode ser uma alternativa ao tratamento cirúrgico de CCR, uma vez que se mostra promissor, com resultados positivos quanto aos índices de infecções, complicações, marcadores inflamatórios e melhora dos sintomas gastrointestinais associados ao período pós cirúrgico.

Entretanto essa alternativa somente foi aplicada em pacientes que entrariam em cirurgias de cunho eletivo de CCR, com um preparo pré-operatório adequado e grande parte dos procedimentos era feito com a técnica de limpeza intestinal, o que pode contribuir para os resultados positivos. Os pacientes envolvidos nos procedimentos também passavam por um critério de elegibilidade, em que sua grande parte eram pacientes que possuíam somente CCR e passaram por ressecção do cólon e reto. Dessarte, não existem dados em pacientes que foram submetidos ao procedimento sem um preparo prévio, bem como pacientes com mais algum tipo importante de doença instaurada e outra técnica cirúrgica, não podendo assim afirmar a seguridade do tratamento com probióticos em diferentes populações.

O enriquecimento do microbioma proporcionado pelo uso de probióticos na competição de microorganismos patogênicos e inibição de carcinógenos se mostra benéfico não somente para o paciente doente, mas também como uma promissora forma de prevenção de possíveis desencadeamentos de neoplasias nas áreas do cólon e reto. O entendimento aprofundado do papel da microbiota no aparecimento de CCR pode suceder em uma importante ferramenta de prevenção no futuro, visto que a análise microbiana nas fezes ajudaria a prever o risco de CCR.

O estudo mais aprofundado do papel da microbiota nós leva à sua composição como um biomarcador, uma ferramenta de diagnóstico e possivelmente um alvo terapêutico do futuro no tratamento tanto do câncer como de diversas outras doenças que se relacionam com a composição da microbiota humana. Dessa forma focar a microbiota como um dos tratamentos, pode ser no futuro, a próxima forma de precisão e especialização do tratamento médico frente as doenças (ROY, 2017).

Contudo, os mecanismos de ação dos probióticos ainda não se encontram totalmente elucidados, estando em constante pesquisa, com o entendimento de

seus mecanismos imunomoduladores, anticarcinogênicos e anti-inflamatórios ainda não estabelecidos totalmente.

Os estudos utilizados nessa revisão se mostram promissores, não obstante expõem limitações devida à heterogeneidade, não consistência e padronização dos estudos, que se diferem excepcionalmente quanto à dosagem, tempo de uso e as cepas usadas de cada probiótico empregado, além de apresentarem número reduzido de amostra. Entretanto parece que o uso de probióticos com cepas de gênero *Lactobacillus* conjugadas a *Bifidobacterium* resulta em uma melhora no pós-operatório do ponto de vista de imunomodulação, complicações pós-operatórias e infecção, além de melhora de quadros diarreicos apresentados no tratamento quimioterápico da doença.

Em recentes diretrizes acerca do uso de probióticos publicados pela World Gastroenterology Organisation (GUARNER, 2017), observa-se que se tratando da prevenção de sepse pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal eletiva, é recomendado o uso das cepas *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Bifidobacterium longum 88*, o que pode-se relacionar à grande parte dos resultados positivos encontrados nessa presente revisão, uma vez que parte das cepas usadas nos presentes estudos seguiam as recomendações. A dose recomendada pela diretriz é de 2.6×10^{14} UFC/dia, porém mais uma vez sem recomendação de duração da terapia com probióticos, o que acaba sendo um empecilho para a adoção dessa prática clínica.

A temática abordada nessa presente revisão ainda se mostra emergente, com a necessidade de mais estudos consistentes e replicados com números maiores de amostra para consolidação do tema, principalmente com relação a posologia, cepa específica e principalmente da duração da terapia de probióticos usada em pacientes com CCR. Até o momento os probióticos se enquadram como uma estratégia que pode melhorar os desfechos clínicos no tratamento de CCR e apresenta um nível considerável de segurança na prática clínica da população estudada por esta presente revisão.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, S.W; BAZZELL, A.F; DAINS, J.E. An Integrative Review on the Effect of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics on Infection After Colorectal Cancer Surgery. **AORN Journal**, Estados Unidos, v.107, n. 2, p.237-248, jan., 2018.
- ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, Londres, v.66, n.4, p.683-691, abr., 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília** : Ministério da Saúde, p.151-156, 2014.
- CARMICHAEL, J. et al. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. **Diseases Of The Colon & Rectum**, Estados Unidos, v.60, n.8, p.761-784, 2017.
- CHONG, E.S. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, Berlim, v.30, n.2, p.351-374, fev., 2013.
- DeBARROS, M; STEELE, S.R. Perioperative Protocols in Colorectal Surgery. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, Estados Unidos, v.26, n.3, p.139–145, set., 2013.
- GAO, Z. et al. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. **Molecular Medicine Reports**, Atenas, vol.12, n.4, p.6119-6127, oct., 2015.
- 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.167-175, jan., 2010.
- GOLKHALKHALI, B. et al. The Roles of Adjuvant Supplements in Colorectal Cancer Patients on Chemotherapy – Reaping Benefits from Metabolic Crosstalk. **Nutrition and Cancer**, Abingdon-on-Thames, v.70, n.2., p.184-191, fev./mar., 2018.
- GUARNER, F. et al. Probiotics and prebiotics. **World Gastroenterology Organisation Global Guideline**, Milwaukee, p.21, fev., 2017.
- HOVART, M. et al. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. **Wiener klinische Wochenschrift**, Austria, v.122, n.2, p.26-30, mai., 2010.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **INCA**, Rio de Janeiro, p.34-35, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lion: **IARC**, 2015. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 24 mar., 2018.

KAHOULI, I., TOMARO-DUCHESNEAU, C., PRAKASH, S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. **Journal of Medical Microbiology**, Londres, v.62, n.1, p.1107-1123, aug., 2013.

KANG, Y; PAN, W; CAI, Y. Gut microbiota and colorectal cancer: insights into pathogenesis for novel therapeutic strategies. **Z Gastroenterol**, Munique, v. 55, n.9, p. 872-880, set., 2017.

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**, Grécia, v.39, n.11, p.2776-2783, nov., 2015.

LIU, Z. et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Shanghai, v.33, n.1, p.50-63, jan., 2011.

MÁRMOL, I. et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v.18, n.1, p.197-235, jan., 2017.

MEGO, M. et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. **Complementary Therapies in Medicine**, Amsterdam, v.23, n.3, p.356-352, jun., 2015.

OSTERLUND, P. et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. **British Journal of Cancer**, Londres, v.97, n.1, p.1028-20134, out., 2007.

RAMAN, M. et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. **Gut Microbes**, Amsterdam, v.4, n.3, p.181–192, mai./jun., 2013.

ROY. S., TRINCHIERI, G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, Londres, v.17, n.5, p.271-285, mai., 2017.

SADAHIRO, S. et al. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: Prospective randomized trial. **Surgery**, Amsterdam, vol.53, n.3, p.493-503, mar., 2014.

SANDERS, M.E. Probiotics in 2015: Their Scope and Use. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Philadelphia, v.41, n.1, p.2-6, 2015.

TILG, H. et al. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. **Cancer Cell**, Massachusetts, v.33, n.1, mar., p.1-11, 2018.