

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LAYLLA SUANNY TAVARES DE LIMA
LETICIA VIEIRA LOPES DE SOUZA
PAULEHANE DOS SANTOS SILVA

**USO DE *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* COMO
ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL – ATUAÇÃO DO
FARMACÊUTICO**

RECIFE/PE

2022

LAYLLA SUANNY TAVARES DE LIMA
LETICIA VIEIRA LOPES DE SOUZA
PAULEHANE DOS SANTOS SILVA

USO DE *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* COMO
ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL – ATUAÇÃO DO
FARMACÊUTICO

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Professora Orientadora: MSc. Andrezza Amanda Silva Lins

RECIFE/PE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

L732u Lima, Laylla Suanny Tavares de
Uso de Lactobacillus acidophilus como adjuvante no tratamento de
pacientes com câncer colorretal: atuação do farmacêutico / Laylla Suanny
Tavares de Lima, Leticia Vieira Lopes de Souza, Paulehane dos Santos
Silva. Recife: O Autor, 2022.

34 p.

Orientador(a): Me. Andrezza Amanda Silva Lins..

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Neoplasia. 2. Microbiota intestinal. 3. Probiótico. I. Souza, Leticia
Vieira Lopes de. II. Paulehane dos Santos Silva. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Dedicamos esse trabalho aos nossos familiares.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus que me deu a oportunidade, força e coragem para superar todos os desafios. À minha família que sempre me apoiou e incentivou, a minha filha em especial, por me dar a motivação necessária para continuar.

Laylla Suanny Tavares de Lima

À Deus e aos meus familiares, Ricardo, Veridiana e Lucília, pelo apoio durante esses anos de curso, vocês são a minha motivação diária para nunca desistir.

Leticia Vieira Lopes de Souza

À Deus que sempre me deu forças, a minha mãe e irmãos que acreditaram em mim e me apoiaram, a aos amigos em especial a Pâmella que me incentivou desde o início do curso.

Paulehane dos Santos Silva

A nossa orientadora, Andrezza Lins, por toda a disponibilidade, paciência e dedicação com o nosso projeto.

“Tente, re-tente, tre-tente, mas não desista. É cedo demais pra dizer que não vai dar certo.”

- Dan Thuller

USO DE *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL – ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO

Laylla Suanny Tavares de Lima

Leticia Vieira Lopes de Souza

Paulehane dos Santos Silva

MSc, Andrezza Lins

RESUMO

Dentre os diversos tipos de câncer, o câncer colorretal (CCR) tem a segunda maior taxa de mortalidade, seu desenvolvimento não está associado apenas a fatores genéticos, mas também, a fatores externos. Além disso, a disbiose perturba a homeostase ocasionando o aumento de espécies bacterianas patogênicas, presente no intestino, como as *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius* e *Bacteroides fragilis*. Esses microorganismos induzem a proliferação tumoral, promovendo a inflamação, causando danos ao DNA e protegendo o tumor do ataque imunológico. O uso de probióticos promove a restituição epitelial e o estímulo de modulação do sistema imunológico, podendo reduzir a inflamação do cólon ou aumentar a imunidade antitumoral. Os *Lactobacillus acidophilus* são eficazes na restauração da diversidade da microbiota intestinal, causando a morte de células cancerosas através da indução de apoptose e facilitando o desenvolvimento de futuros regimes para prevenção e tratamento do CCR. O farmacêutico é, junto a equipe multidisciplinar, um dos responsáveis por garantir o tratamento seguro e eficaz ao paciente promovendo qualidade de vida. Portanto, o objetivo desta revisão é destacar o uso de *Lactobacillus acidophilus* no tratamento de pacientes com câncer colorretal, destacando a atuação do farmacêutico. Os métodos utilizados foram realizados através de revisão bibliográfica com base em artigos e estudos científicos de maior relevância sobre o tema, disponíveis em sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Science Direct, PubMed e Google acadêmico, entre os anos de 2015 a 2022. A busca por uma terapia na qual seja amenizado as reações adversas no tratamento do CCR é essencial para garantir uma melhor qualidade de vida a esses indivíduos. Logo, os probióticos têm potencial para tornar-se uma alternativa adjuvante na prevenção e tratamento do CCR, estando o farmacêutico atuante nas orientações e acompanhamentos aos pacientes acometidos, proporcionando assim um melhor resultado na terapia.

Palavras-chave: Neoplasia; Microbiota intestinal; Probiótico.

ABSTRACT

Among the different types of cancer, colorectal cancer (CRC) has the second highest mortality rate, its development is not only associated with genetic factors, but also with external factors. In addition, dysbiosis disturbs homeostasis, causing an increase in pathogenic bacterial species present in the intestine, such as *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius* and *Bacteroides fragilis*. These microorganisms induce tumor proliferation, promoting inflammation, causing DNA damage, and protecting the tumor from immune attack. The use of probiotics promotes epithelial restitution and stimulation of immune system modulation, which can reduce colon inflammation or increase antitumor immunity. *Lactobacillus acidophilus* is effective in restoring the diversity of the gut microbiota, causing cancer cell death by inducing apoptosis and facilitating the development of future regimens for the prevention and treatment of CRC. The pharmacist is, together with the multidisciplinary team, one of those responsible for ensuring safe and effective treatment for the patient and promoting quality of life. Therefore, the objective of this review is to highlight the use of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of patients with colorectal cancer, highlighting the role of the pharmacist. The methods used were carried out through a bibliographic review based on articles and scientific studies of greater relevance on the subject, available on websites and magazines such as: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), Science Direct, PubMed and Scholar Google, between the years 2015 to 2022. The search for a therapy that alleviates adverse reactions in the treatment of CRC is essential to ensure a better quality of life for these individuals. Therefore, probiotics have the potential to become an adjuvant alternative in the prevention and treatment of CRC, with the pharmacist acting in the guidelines and monitoring of affected patients, thus providing a better result in the therapy.

Keywords: Neoplasm; Gut microbiota; Probiotic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Pólipos adenomatosos em mucosa intestinal.	11
Figura 2 Disbiose da microbiota intestinal	14

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Artigos escolhidos para os resultados e discussões	17
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CCR	Câncer Colorretal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
SciELO	Scientific Electronic Library Online

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.2 Objetivo geral	10
2.3 Objetivos específicos	10
3. REFERÊNCIAL TEORICO	10
3.1 Câncer	10
3.2 Câncer colorretal.....	11
3.3 Tratamentos	12
3.4 Câncer colorretal e microbiota intestinal	13
3.5 Probióticos	14
3.5.1 <i>Lactobacillus acidophilus</i> e seus efeitos no tratamento do CCR.....	15
3.6 Atuação farmacêutica à pacientes em tratamento do câncer	16
4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO	17
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença antiga que vem acometendo homens e mulheres há mais de 3 mil anos a.c., sendo a segunda maior causa de morte no mundo. Hoje já conseguimos identificar mais de 200 tipos diferentes de câncer que pode manifestar-se em qualquer região do corpo. Esse desenvolvimento ocorre graças a facilidade que o câncer tem de se proliferar a partir de qualquer célula no corpo humano (ONCOGUIA, 2022).

Dentre os diversos tipos de câncer, o colorretal (CCR) tem a segunda maior taxa de mortalidade, isso porque seu desenvolvimento está ligado não só a fatores genéticos, mas também a fatores externos, como alimentação, consumo excessivo de bebida alcoólica, tabagismo etc. O CCR normalmente desenvolve-se a partir de um pólipó não cancerígeno, que pode se transformar em maligno, atingindo a parede do cólon ou do reto ao longo do tempo. Essas paredes são compostas de várias camadas, o câncer inicia-se na camada mais interna (mucosa) e, ao proliferar-se, chegar a atingir as outras camadas (INCA, 2020).

O tratamento para CCR avançou rapidamente nas últimas décadas, no entanto, os resultados variam conforme as características do paciente, a localização e características moleculares específicas do tumor. Existem várias modalidades terapêuticas como cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia, e radioterapia, que podem ser usadas isoladas ou associadas, em todas essas, ocorre danos as células e a microbiota intestinal (ACS, 2020).

Encontra-se evidenciado que a microbiota intestinal é constituída por microrganismos de mais de 400 espécies distintas, onde se enquadram bactérias benéficas e patogênicas em harmonia, desempenhando assim um importante papel na saúde da flora intestinal. Foi constatado que a microbiota intestinal modula a terapia do CCR e a susceptibilidade a efeitos colaterais tóxicos, estando envolvida na iniciação, progressão e disseminação do câncer nas barreiras epiteliais e nos tecidos estéreis, sendo o uso de probióticos um grande aliado para a diminuição da proliferação tumoral (FERREIRA; LIMA; FORTES, 2021).

Dados clínicos sugerem a possibilidade na qual espécies bacterianas probióticas, como os *Lactobacillus acidophilus*, possam favorecer o efeito antitumoral enquanto previnem alguns dos efeitos colaterais tóxicos do tratamento, por ser uma bactéria do gênero *Lactobacillus*, obrigatoriamente homofermentativa, é incapaz de sofrer qualquer fosforilação oxidativa ou respiração, além de se revelar como um antagonista a diversos microrganismos patogênicos, como no caso do CCR (FURTADO; FARIÑA, 2021).

Pacientes acometidos pelo câncer são mais sensíveis ao tratamento necessitando de atenção humanizada. O profissional farmacêutico integrado na equipe multidisciplinar age

orientando-os quanto a adesão da terapia medicamentosa e na utilização dos probióticos, que vão agir restabelecendo a microbiota intestinal, restaurando sua função imunológica e nutricional, garantindo dessa forma um melhor prognóstico (INCA, 2020). Estudos demonstram a eficácia do uso dos probióticos como adjuvante no tratamento de pacientes com CCR. Neste sentido, esse resumo tem por objetivo descrever o uso dos *Lactobacillus* do tipo *acidophilus* como alternativa adjuvante, ressaltando a atuação do farmacêutico no acolhimento e orientação a pacientes oncológicos.

2. OBJETIVOS

2.2 Objetivo geral

Destacar o uso do *Lactobacillus acidophilus* no tratamento de pacientes com câncer colorretal.

2.3 Objetivos específicos

- Destacar a incidência do câncer colorretal no Brasil e no mundo;
- Esclarecer a importância do uso de probióticos no tratamento do CCR;
- Descrever a eficácia do uso de *Lactobacillus acidophilus* voltado para o câncer colorretal;
- Afirmar a importância da atuação do farmacêutico na terapia funcional.

3. REFERENCIAL TEORICO

3.1 Câncer

O câncer é definido como uma multiplicação desordenada das células que envolvem os órgãos e tecidos, denominando-se neoplasia. Essa neoplasia gera uma massa anormal de tecido, podendo ser limitada, lenta e expansiva, denominada benigna, pois, não invadem os tecidos vizinhos, entretanto, podem comprimir os órgãos e os tecidos adjacentes. A neoplasia também pode ser descontrolada, onde o crescimento ocorre de forma autônoma, continuando a multiplicação de forma excessiva, mesmo após o fim dos estímulos que o provocam, atingindo órgãos e tecidos, neste caso denomina-se maligna, pois pode se desligar do tumor, deslocando-se para tecidos vizinhos, chegando ao interior do vaso sanguíneo ou linfático, dissipando-se para outras regiões do corpo, formando então a metástase (ONCOGUIA, 2020).

O câncer pode ser causado por dano no DNA, onde é transformado em oncogenes (genes

responsáveis pela divisão celular) ou por desativação dos genes supressores de tumor. Estima-se que em 2030, ocorra cerca de 580 mil novos casos de câncer no Brasil, e chegue a 75 milhões de casos no mundo, sendo os países subdesenvolvidos os mais atingidos. Entre os mais de 200 tipos diversos de câncer, o CCR é o terceiro tipo mais recorrente nos homens e o quarto mais recorrente em mulheres, estando em terceira posição como o de maior taxa de mortalidade entre homens e mulheres (INCA, 2019).

3.2 Câncer colorretal

O CCR ou câncer do intestino grosso é uma neoplasia mundialmente comum e letal que atinge o cólon ou o reto, afetando o cólon ascendente, transverso e sigmóide, a parte distal do reto e o ceco. Normalmente, forma-se a partir de um pólip, pequena verruga sob a mucosa do intestino, conforme demonstrado na figura 1, com desenvolvimento lento, podendo levar cerca de 10 a 15 anos para se tornar um câncer na parede do cólon ou do reto (GEDIIB, 2017).

Figura 1- Pólipos adenomatosos em mucosa intestinal.



Fonte: DA SILVA; ERRANTE (2016)

O desenvolvimento desse tipo de câncer está ligado, na grande maioria dos casos, a fatores como sedentarismo, tabagismo, sobrepeso, alimentação rica em gorduras, ingestão de bebidas alcoólicas, consumo excessivo de carnes vermelhas e processadas, e 15% dos casos estão associados a fatores genéticos. O cólon e o reto fazem parte do sistema digestivo, onde o cólon revê os resíduos do intestino delgado absorvendo a água das fezes, formando o material fecal, que é deslocado do cólon para o reto onde é eliminado pelo ânus, logo, tudo que

consumimos afeta diretamente o seu desenvolvimento (MOTA et al., 2021).

As manifestações clínicas desta patologia variam de acordo com a localização do tumor quando localizado no lado esquerdo do cólon, há alterações do hábito intestinal. Se localizado no lado direito do cólon há manifestações, como: diarreia, anemia ferropriva e massa palpável no quadrante inferior direito, por isso, a maioria dos pacientes com CCR apresentam níveis elevados de fatores inflamatórios e transferrina. Entretanto, se localizados no reto, as manifestações são sangramento, geralmente vermelho vivo e tenesmo (sensação de eliminação incompleta, mesmo o reto estando vazio) (DA SILVA; ERRANTE, 2016).

Estima-se que no aparelho digestivo exista cerca de 1.014 microorganismos, com mais de 1.000 espécies diferentes. O intestino é considerado o maior órgão imunológico do corpo, essencial para o organismo humano. Ele executa diversas atividades, sendo responsável por propiciar barreira contra patógenos e antígenos do lúmen intestinal (GENEROSO, 2010). Na patologia em questão, essa microbiota diversificada acaba interagindo de forma benéfica com o hospedeiro, modulando o sistema imune, fabricando enzimas, vitaminas e proteínas, ajudando na absorção de nutrientes e fermentação de biomoléculas disponibilizando energia, sendo indispensável para pacientes em tratamento, pois, são normalmente acometidos pela desnutrição (WAGNER et al., 2018).

3.3 Tratamentos

O tratamento para o manejo do CCR depende do tamanho do tumor, da localização e de características moleculares, do estágio da doença, do perfil clínico do paciente, entre outros. Após a identificação da doença o paciente pode ser submetido à cirurgia de ressecção, quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) ou pós-operatória (adjuvante). Em estágios iniciais, geralmente, é indicado a terapia cirúrgica seguida ou não de tratamento sistêmico, pois, os pacientes apresentam maior percentual de resposta ao tratamento (PAPPEN; PAPPEN; MENDES, 2022)

A terapia cirúrgica é considerada curativa quando promove a remoção completa do tumor primário, órgãos e estruturas localmente comprometidas com metástases identificadas. É então considerado paliativo quando tem por finalidade aliviar e reduzir os sintomas em pacientes que não tenham condições de cura por ressecção (metástases irressecáveis à distância ou localmente disseminadas e invasão de estruturas vitais) (DA SILVA; ERRANTE, 2016)

A quimioterapia adjuvante tem como objetivo diminuir a ocorrência de uma recidiva de CCR ou mesmo metástase, após a cirurgia. Entretanto, a neoadjuvante permite a avaliação da

resposta do tumor frente a medicação utilizada, observando se ocorre a diminuição do tumor presente nas metástases ou mesmo o tumor primário, antes da operação. Para os pacientes com câncer retal localmente avançado o tratamento preconizado é a radioterapia, associada à quimioterapia e a cirurgia do mesorreto (PAPPEN; PAPPEN; MENDES, 2022).

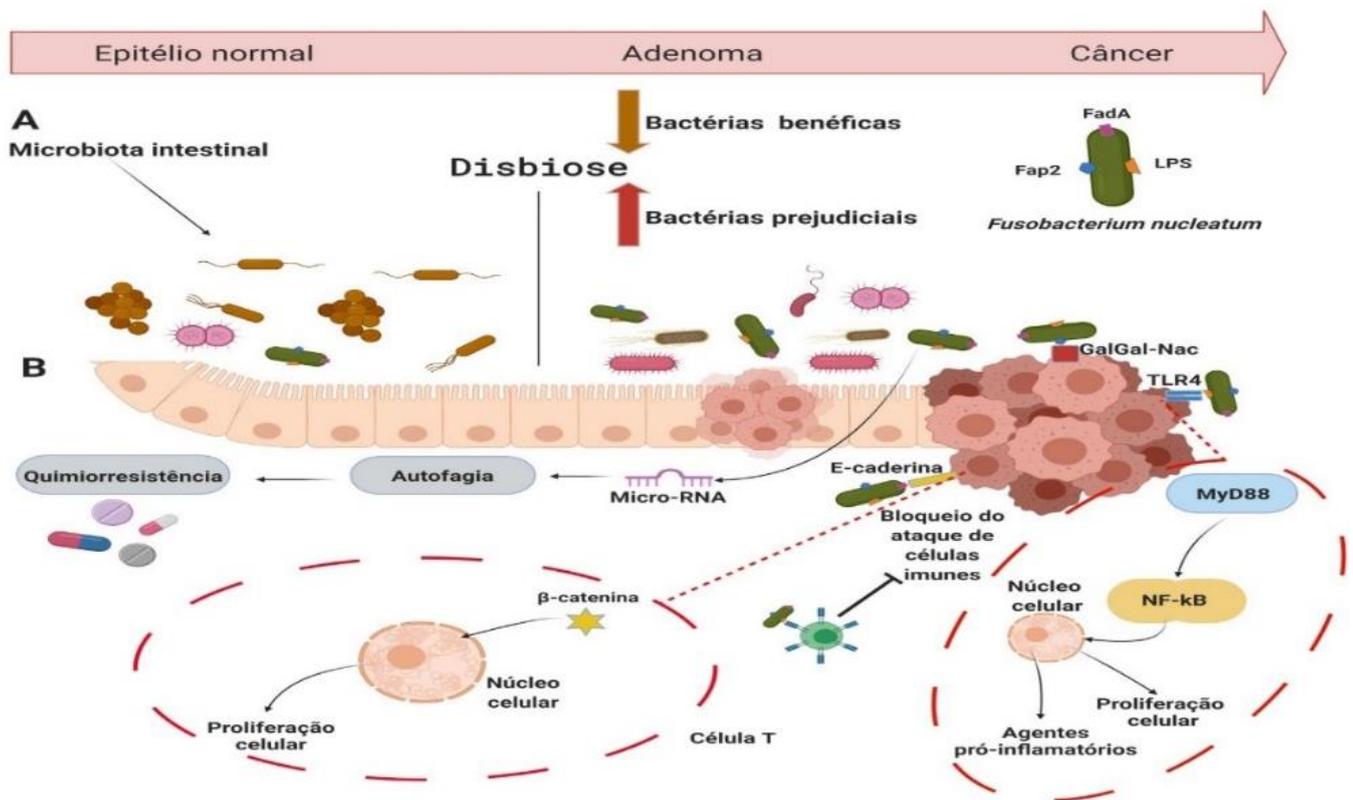
O tratamento quimioterápico sistêmico é realizado com medicamentos como o 5-fluorouracil com ácido folínico, irinotecano, oxaliplatina, e também medicamentos com alvo molecular como bevacizumab, cetuximab e panitumumab, etc. Os efeitos colaterais da quimio ou radioterapia, geralmente, são: náuseas, vômitos, diarreia e mucosite. Todos esses sintomas afetam a condição nutricional, o equilíbrio hidroeletrólítico e a qualidade de vida do paciente. O tratamento cirúrgico, também, pode ter complicações como sepse, infecções, fuga anastomótica, entre outros (LEWANDOWSKA et al. , 2022; JACOBY et al. , 2017)

3.4 Câncer colorretal e microbiota intestinal

A microbiota intestinal abriga aproximadamente 100 trilhões de células bacterianas, benéficas e patogênicas, exibindo uma relação de comensalismo com o hospedeiro, evoluindo constantemente durante a vida do indivíduo. A genética, idade, raça, tipo de parto, forma de alimentação, exposição a xenobióticos e antibióticos contribuem para composição da microbiota. O funcionamento normal da microbiota intestinal modula a absorção de nutrientes, a síntese de vitaminas, o metabolismo da bile e dos hormônios, a fermentação de carboidratos e o estabelecimento da imunidade da mucosa. Também exerce efeitos sistêmicos, incluindo modulação do metabolismo, inflamação e imunidade (ROY; TRINCHIERI, 2017; DZUTSEV et al., 2017).

A perturbação na homeostase da microbiota intestinal caracterizada pela perda de microorganismos benéficos e prevalência de microorganismos patogênicos é definida como disbiose. Pode ser causada por fatores externos, como uso de antibióticos e outros medicamentos, inflamação, dieta ou fatores genéticos. Através da disbiose da microbiota intestinal, ocorre o aumento das espécies bacterianas patogênicas, presentes no intestino, como as *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius* e *Bacteroides fragilis*. Esses microorganismos induzem a proliferação tumoral, promovem inflamação, causam danos ao DNA e protegem o tumor do ataque imunológico, conforme exemplificado na figura 2. No CCR uma alternativa para reduzir a ação de interação dessa microbiota com os microorganismos patogênicos do hospedeiro é o uso de probióticos (SOUSA G., et al., 2020).

Figura 2 - Disbiose da microbiota intestinal



Fonte: DATORRE et al. (2020) - LPS, FapA e Fap2 são biomoléculas que estão localizadas na superfície das *Fusobacterium nucleatum* (Fn). LPS quebra a mucosa da barreira intestinal e facilita o contato de Fn com as células epiteliais. As *F. nucleatum* podem se ligar diretamente através de Fap2 e Gal-galNac que é superexpressa em células de CCR e através de FapA que ativa MYD88 por TLR4, que posteriormente ativa a cascata pró-inflamatória NF-KB, tornando o microambiente tumoral propício para ocorrência de CCR.

3.5 Probióticos

A palavra probiótico no âmbito científico tem a sua definição como: microrganismos vivos, que administrados em quantidades adequadas proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro. Os efeitos benéficos relacionados ao uso de probióticos incluem a produção de vitamina B, inibição do crescimento de bactérias patogênicas, redução do pH intestinal, defesa contra infecções gastrointestinais, melhora imunológica com a regulação do metabolismo, hematopoese, inflamação e imunidade (ROY; TRINCHIERI, 2017).

O uso de probióticos podem auxiliar na diminuição dos sintomas que causam desconforto ao paciente com CCR. Agem evitando infecções bacterianas, prevenindo e diminuindo a incidência e severidade da diarreia, recuperando mais rapidamente a função intestinal, evitando translocação bacteriana e melhorando a resposta ao estresse sistêmico e da imunidade sistêmica, além de diminuir complicações pós-cirúrgicas (JACOBY et al. , 2017)

A maior parte dos probióticos é constituída por bactérias de espécie ácidas lácticas, por exemplo, do gênero *Lactobacillus* e possui mecanismo de ação, de modo geral, dividido em três categorias distintas: ação antimicrobiana; reforço da função barreira intestinal; estimulação e modulação do sistema imunológico do hospedeiro (FERREIRA; LIMA; FORTES, 2021).

Na ação antimicrobiana, os *Lactobacillus* atuam inibindo a colonização de bactérias patogênicas que causam CCR através da liberação de peptídeos antimicrobianos, diminuindo o pH luminal e/ou interagindo diretamente com patógenos, na função de barreira intestinal, aumentam a produção de mucina, e a expressão de proteínas de junção apertada, e promovem a restituição epitelial, e o estímulo de modulação do sistema imunológico advindo dos probióticos podem reduzir a inflamação do cólon ou aumentar a imunidade antitumoral (FONG; LI; YU, 2020).

A utilização dos *Lactobacillus* é pouco a pouco mais aceita pela comunidade científica, a decorrer dos seus inúmeros benefícios relatados. As indicações de suplementação por probióticos é segura até mesmo para pacientes imunocomprometidos, sendo os *Lactobacillus* do tipo *acidophilus* o mais utilizado para pacientes com CCR (GUARNIER et al. , 2012).

3.5.1 *Lactobacillus acidophilus* e seus efeitos no tratamento do CCR

L. acidophilus é um gênero de bactérias ácido lácticas com potencial probiótico comprovado, sendo utilizado em alimentos e formas farmacêuticas para atividade no trato gastrointestinal. Uma das formas de ação dos *L. acidophilus* é aumentar a resposta imune inata e adaptativa através da indução da maturação de células dendríticas estimulando as células inatas a produzir citocinas inflamatórias e reguladoras. No CCR, os *Lactobacillus* têm o efeito de induzir a célula cancerígena a apoptose causando a morte celular, tornando-se assim um agente anticancerígeno (FURTADO; FARIÑA, 2021; BOMFIM, 2019).

Os *L. acidophilus*, administrado com outras cepas, podem ser eficazes na restauração da diversidade da microbiota intestinal, após cirurgia gastrointestinal, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, funcionam positivamente na redução do tempo total de internação hospitalar, do número de dias em terapia intensiva e das complicações infecciosas gerais (STAVROU ; KOTZAMPASSI, 2017).

É evidenciado que *L. acidophilus* podem causar a morte de células cancerosas através da indução de apoptose, além disso, possuem um papel importante na regulação da proliferação e inibição do crescimento dessas células. Em estudo, foi constatado que a viabilidade das células patogênicas tratadas com altas concentrações de *L. acidophilus* foi significativamente

diminuída, por ter em sua composição várias enzimas, proteínas, toxinas, polissacarídeos e peptidoglicanos que diminuem a viabilidade das células, estando envolvidos na indução de apoptose em células cancerosas, com isso, observou-se várias alterações morfológicas em células do CCR (ISAZADEH et al 2020).

A influência dos probióticos *L. acidophilus* podem facilitar o desenvolvimento de futuros regimes para prevenção e tratamento do CCR. O consumo de *L. acidophilus* aumenta significativamente a expressão dos genes supressores de tumor (APC, PTEN, E PU.1), nos tecidos e no plasma de camundongos com CCR, estando comprovado que eles aumentam a sensibilidade das células cancerosas ao tratamento através de influência na expressão de oncogenes e seus miRNAs (HEYDARI et.al., 2018).

3.6 Atuação farmacêutica à pacientes em tratamento do câncer

Na oncologia a atuação farmacêutica vem se destacando cada vez mais, estando o farmacêutico integrado a equipe multidisciplinar para garantir melhor qualidade de vida e eficácia do tratamento ao paciente. Sendo realidade em alguns estabelecimentos de saúde do país, fazendo com que aos poucos os farmacêuticos deixem as centrais de manipulação para dar orientações aos pacientes e a outros profissionais, monitorando reações adversas e participando de consultas. A orientação farmacêutica é um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde. Ela proporciona um maior benefício para o paciente, sendo o farmacêutico o profissional responsável pela qualidade dessa assistência (BRASIL, 2009).

A equipe multidisciplinar desenvolve-se de forma muito dinâmica, por isso o farmacêutico é desafiado a manter-se informado sobre novas terapias, conhecer detalhes e aspectos farmacológicos dos medicamentos em uso. Verificando suas interações com outros medicamentos, interações com alimentos e até mesmo interação entre as células do organismo do paciente, como no caso dos probióticos. Portanto, sua inserção na equipe multiprofissional do tratamento de patologias oncológicas têm contribuído de forma positiva, melhorando o alcance da máxima efetividade e segurança da farmacoterapia, visando a qualidade de vida e bem-estar do paciente (RECH; FRANCELINO; COLACITE, 2019).

Pacientes em tratamento do CCR tem seu sistema imunológico mais vulnerável, devido a terapia utilizada, pois há um dano tanto nas células tumorais como nas células normais, havendo a possibilidade de agravar essa condição clínica, provocando um quadro de desnutrição. O farmacêutico irá intervir na terapia medicamentosa orientando o paciente acerca dos efeitos adversos e a associação dos probióticos a fim de diminuí-los (INCA, 2020).

4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de revisão bibliográfica com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema, disponíveis em sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Science Direct, PubMed e Google acadêmico, entre os anos de 2015 a 2022. Utilizando as seguintes palavras e expressões chaves: **1.** Câncer colorretal **2.** *Lactobacillus acidophilus* **3.** Farmacêutico oncológico. Sem restrição de idiomas. O estudo foi conduzido no segundo semestre de 2022. Como critério de inclusão foram utilizados artigos com abordagem sobre: pacientes em tratamento de câncer colorretal associado a probióticos, visando a melhoria dos efeitos adversos através da recuperação da microbiota intestinal, e a atuação do farmacêutico na orientação e cuidado. Como critério de exclusão: artigos duplicados e os que não estavam em consonância com o tema.

5. RESULTADO E DISCURSSÃO

O Trabalho foi baseado através de 58 artigos diferentes, no entanto para os resultados e discussões foram selecionados 13 artigos que se enquadram melhor na temática abordados.

Quadro 1 - Artigos escolhidos para os resultados e discussões

Título	Autor	Ano de publicação	Objetivo	Resultados Encontrdos
A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal reduz a incidência de infecções pós-operatórias: ensaio clínico randomizado duplo-cego.	FLESCH et al.	2017	Avaliar o efeito da administração perioperatória de simbióticos na incidência de infecção de ferida operatória em pacientes operados por câncer colorretal.	Ressaltam a significância clínica da utilização de probióticos como adjuvante no pré e pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia de CCR.
Uso de pré, pró e simbióticos como coadjuvantes no tratamento do câncer colorretal.	JACOBY et al.	2017	Definir a validade do uso dos probióticos, prebióticos ou simbióticos como coadjuvantes no tratamento do CCR por meio de uma revisão sistemática da literatura.	Ficou constatado que o uso de probióticos e prebióticos podem diminuir os sintomas de pacientes com CCR após cirurgia.

<p>Papel do farmacêutico de oncologia clínica na determinação das necessidades de cuidados farmacêuticos em pacientes com câncer colorretal</p>	<p>TEZCAN et al.</p>	<p>2017</p>	<p>Determinar e avaliar as necessidades de cuidados farmacêuticos e a qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal.</p>	<p>Contataram que a atuação do farmacêutico, junto a equipe multidisciplinar, é imprescindível para resolver problemas relacionados aos medicamentos (PRMs) em pacientes com CCR após cada ciclo de quimioterapia.</p>
<p>Microbioma intestinal, complicações cirúrgicas e probióticos</p>	<p>STAVROU e KOTZAMPASSI</p>	<p>2017</p>	<p>Apresentar, através de revisão de literatura, os dados mais recentes sobre a inter-relação entre o microbiota intestinal e a ocorrência de complicações após a cirurgia do cólon e a eficácia dos probióticos como instrumentos terapêuticos para alterar o desequilíbrio bacteriano.</p>	<p>Defendem que a utilização de probióticos no pós-operatório são capazes de manter a função da barreira intestinal.</p>

<p>Oncogênes: Genes mutantes e o papel que desempenham no surgimento do câncer.</p>	<p>SOUZA e ROCHA</p>	<p>2018</p>	<p>Descrever através de revisão literária, conceitos básicos a respeito do ciclo normal de divisão celular e posteriormente, inserir os aspectos principais dos oncogenes no desenvolvimento do câncer, traçando ainda, algumas considerações</p>	<p>Foi observado que atualmente conhece-se vários genes supressores, sendo o p53 um dos mais estudados e provavelmente, envolvidos com o mecanismo de transformação celular que ocorrer na maioria das neoplasias malignas em seres humanos. A mudança ou limitação dessa proteína pode ocorrer como resultado da ligação com proteínas virais ou mesmo provocada por mutação gênica.</p>
<p>Atenção farmacêutica ao paciente oncológico.</p>	<p>ARAÚJO, Pollyana</p>	<p>2018</p>	<p>Buscar na literatura o papel do farmacêutico na equipe multidisciplinar e a importância da atenção farmacêutica no tratamento do paciente oncológico.</p>	<p>Constatou-se que o farmacêutico é um dos responsáveis pela qualidade de vida do paciente com câncer e que com sua participação como membro da equipe ele ajuda nos procedimentos necessários para promover, prevenir e recuperar a saúde do paciente oncológico.</p>

<p>Efeitos dos probióticos <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> na expressão de microRNAs 135b, 26b, 18a e 155, e seus genes envolvidos em camundongos com câncer de cólon.</p>	<p>HEYDARI et.al.</p>	<p>2018</p>	<p>Investigar os efeitos dos probióticos <i>L. acidophilus</i> e <i>B. bifidum</i> na expressão de miRNAs, como 135b, 26b, 18a e 155, e seus genes-alvo no câncer de cólon de camundongos.</p>	<p>Ficou constatado que os <i>L. acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> podem regular a expressão de microRNAs, aumentando os genes supressores de tumor e diminuindo os oncogêneses no plasma e nos tecidos.</p>
<p>Efeitos imunomoduladores dos probióticos nos perfis de citocinas</p>	<p>AZAAD et al.</p>	<p>2018</p>	<p>Observar, através de estudos, os probióticos e seus efeitos imunomoduladores nos perfis de citocinas em termos de citocinas pró e anti-inflamatórias no hospedeiro.</p>	<p>Os probióticos têm influência positiva na imunidade inata, exercendo diversas propriedades antivirais. Além disso, foi estabelecido que os probióticos aumentam as funções da barreira intestinal estimulando as células B e influenciando a produção de citocinas.</p>

<p>Um estudo rondonizado duplo-cego controlado por placebo de probióticos no câncer colorretal pós-cirúrgico</p>	<p>ZAHARUDDIN et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Determinar o efeito do consumo de probióticos contendo seis microorganismos viáveis de cepas de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifodobacterium</i> por seus meses sobre os resultados clínicos e citocinas inflamatórias (TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C E IL-22) em pacientes com câncer colorretal.</p>	<p>A maioria dos casos (~ 70%) foi em câncer colorretal Duke's C para ambos os grupos. Não ocorreu infecção cirúrgica e não foram necessários antibióticos. Diarréia induzida por quimioterapia foi observada em ambos os grupos. Redução significativa no nível de citocina pró-inflamatória, TNF-α, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22 foi observada em pacientes com CCR que receberam probióticos em comparação com pré - nível de tratamento ($P < 0,05$). No entanto, não houve diferença significativa no IFN-γ em ambos os grupos.</p>
<p>Uso de probióticos e seu significado clínico em pacientes tratados cirurgicamente com câncer colorretal</p>	<p>BAJRAMAGIC et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Demonstrar o significado clínico da administração de probióticos em pacientes tratados para adenocarcinoma colorretal e os resultados comparados com estudos relevantes</p>	<p>Evidenciou-se a diferença estatisticamente significativa no benefício do uso de probióticos durante a internação pós-operatória e a ocorrência de desfecho fatal nos primeiros seis meses.</p>

<p>Probióticos para prevenção e tratamento alternativo do câncer.</p>	<p>BEDADA et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Enfocar o papel dos probióticos como alternativa de prevenção e tratamento do câncer.</p>	<p>Descreveu o efeito anticâncer de probióticos vivos e inativados ou seus componentes celulares e/ou produtos metabólicos, incluindo SCFAs e proteínas inibidoras, polissacarídeos, ácidos nucléicos e sideróforos ou ferricromo. Como suplementos dietéticos vitais, os probióticos são úteis para eliminar o risco de vários tipos de câncer e gerenciar a segurança da quimioterapia, radioterapia e cirurgia existentes com efeitos colaterais insignificantes, se houver. Os probióticos são mais eficazes quando usados com <u>prebióticos</u> do que os probióticos sozinhos na prevenção e tratamento de diferentes tipos de câncer.</p>
<p>Câncer colorretal e probióticos: são realmente drogas?</p>	<p>LAMICHHANE et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Discutir, nesta revisão da literatura, os fundamentos do câncer colorretal (epidemiologia, fatores de risco, alvos, tratamentos), associações entre diferentes cepas bacterianas e CCR, e probióticos e seus papéis na prevenção e tratamento do CRC.</p>	<p>São necessárias mais pesquisas para fornecer avaliações claras das propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras dos probióticos e a composição exata da microbiota que sustentaria uma mucosa saudável e manteria o estado imunológico para proteger contra processos inflamatórios.</p>

<p>Efeitos anti-câncer do probiótico <i>Lactobacillus acidophilus</i> para colorretal linhagem celular de câncer Caco-2 por indução de apoptose.</p>	<p>ISAZADEH et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Avaliar os efeitos antiproliferativos do probiótico <i>Lactobacillus acidophilus</i> na linhagem celular de câncer colorretal Caco-2.</p>	<p>Foi mostrado que o sobrenadante e o extrato de <i>L. acidophilus</i> inibiram a viabilidade e proliferação de células cancerosas de forma dose e tempo-dependente. Além disso, várias alterações morfológicas foram observadas nas células cancerosas tratadas, que são indicadores de indução de apoptose.</p>
--	------------------------	-------------	--	--

De acordo com SOUZA e ROCHA (2018), quando um gene sofre alteração ou mutação ele se torna um oncogênese, o que leva a um maior risco de desenvolver câncer. Em paralelo, os genes supressores de tumores produzem proteínas que agem inibindo o processo de proliferação celular. Em concordância, HEYDARI et.al (2018), destacaram que o uso de probióticos do tipo *L. acidophilus* e *B. Bifidum*, podem regular significativamente a expressão dos microRNAs (miRNAs) supressores de tumor e de oncogênese, demonstrando os efeitos preventivos e de tratamento no desenvolvimento do câncer de cólon, destacando que o uso de *L. acidophilus* aumenta significativamente a expressão dos genes supressores de tumor e diminuem a expressão dos oncomir e oncogenes em camundongos com câncer do cólon, pois tem potencial para atuar nos miRNAs, que desempenham um importante papel nos processos fisiológicos e patológicos como o câncer.

Em seu estudo, ISAZADEH et al (2020), investiga a utilização do sobrenadante e do extrato de *L. acidophilus* na viabilidade e proliferação da linhagem de câncer colorretal Caco-2. Sendo constatado uma significativa atividade antiproliferativa do extrato de *L. acidophilus* em células de CCR, resultando em várias alterações morfológicas, como: núcleos fragmentados, danos na membrana, encolhimento das células e diminuição do seu tamanho, sendo indicadores de morte celular programada. Diante disso, eles defendem que os probióticos não são limitados a estimulação do sistema imune, mas que também, previnem a viabilidade e proliferação de células de CCR, o que se assemelha ao relatado por BEDADA et al (2020), onde destaca que os probióticos podem retardar a formação do tumor, inibindo a proliferação celular cancerígenas, auxiliando na prevenção, tratamento, e segurança do manejo de terapias tradicionais contra o CCR, como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia.

Segundo AZAD et al (2018) as citocinas melhoram o sistema de defesa contra a invasão por componentes bacterianos, fúngicos, virais e quaisquer componentes patogênicos. O processo inflamatório depende de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, onde a citocina anti-inflamatória, a interleucina-10 (IL-10), inibe citocinas pró-inflamatórias, responsáveis pela inflamação intestinal, LAMICHHANE (2020) complementa citando que as citocinas inflamatórias nas células do cólon, como as interleucinas 6 e 17 (IL-6, IL-17), demonstraram estar aumentados em pacientes com CCR, ativando genes proliferativos, antiapoptóticos e pró-carcinogênicos envolvidos no crescimento do câncer, concomitantemente, ZAHARUDDIN et al (2019), comprovam que o uso de *L. acidophilus*, associado a outras 5 cepas de probióticos, consumidos quatro semanas após cirurgia no intestino em pacientes com

CCR têm citocinas pró-inflamatórias de TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22 significativamente reduzidas, o que pode modificar a microbiota intestinal, resultando em um declínio nas citocinas pró-inflamatórias prevenindo complicações pós-cirúrgicas.

Semelhantemente, em seu artigo, JACOBY et al (2017), relata que o uso de probióticos e prebióticos podem diminuir os sintomas de pacientes com CCR, diminuindo e prevenindo a incidência a severidade da diarreia, evitando infecções bacterianas, fortalecendo e recuperando mais rápido a função intestinal, além de evitar a translocação bacteriana melhorando a resposta aos estresse e imunidade sistêmica, fazendo com que haja uma diminuição nas complicações pós cirúrgicas, o que corrobora com o trabalho realizado por STAVROU e KOTZAMPASSI (2017), quando defendem que a utilização de probióticos no pós operatório são capazes de manter a função da barreira intestinal, restaurando a permeabilidade, melhorando a resposta inflamatória e a liberação de citocina.

Paralelamente, FLESCHE et al (2017), ressaltam a significância clínica da utilização de probióticos como adjuvante no pré e pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia de CCR. No qual o uso reduziu significativamente a incidência de infecção da ferida operatória, visto que uma das suas funções é o aumento da resistência das cepas contra patógenos. Observou, também, a redução da incidência de infecções remotas. Contudo, constatou que a ingestão de probióticos podem representar uma estratégia promissora para prevenir infecções cirúrgicas. O que corrobora com o estudo realizado por BAJRAMAGIC et al (2019), quando afirmam que pacientes de CCR, após cirurgia, ao administrar *L. acidophilus*, juntamente com outras 7 culturas bacterianas, a partir do terceiro dia pós-operatório, tiveram menos dias de internação pós-operatória em comparação aos pacientes não tratados com probióticos. Os probióticos demonstraram reduzir complicações pós-operatórias quando administrados durante a localização de tumores na região retal, depois na região do cólon ascendente e no cólon sigmóide.

ARAÚJO (2018), conclui em seu trabalho que a atuação do farmacêutico oncológico é de suma importância, pois ele é o profissional encarregado pela avaliação das prescrições médicas, controle do uso racional de medicamentos, monitoramento das interações medicamentosas, padronização das manipulações etc., sendo um dos responsáveis pela qualidade de vida do paciente com câncer. No mesmo sentido, TEZCAN et al (2018), observou que a atuação do farmacêutico foi imprescindível junto a equipe multidisciplinar, para resolver problemas relacionados aos medicamentos (PRMs) em pacientes com CCR após cada ciclo de

quimioterapia, pois avaliaram as reações mais comuns como: náuseas, vômitos, diarreia, constipação e neuropatia. Foi constatado que após a intervenção do farmacêutico no terceiro ciclo do tratamento, houve uma diminuição das reações adversas. A sua atuação se deu na realização de sugestões farmacológicas e/ou não farmacológicas, sendo desenvolvido o acompanhamento aos pacientes por 2 a 3 dias após as recomendações para medir os resultados. Por fim, a prestação de cuidados farmacêuticos para pacientes com CCR mostrou contribuir na identificação e resolução dos PRMs, visto que, 98% (noventa e oito por cento) das recomendações foram aceitas e seguidas, e delas, 92% (noventa dois por cento) auxiliaram na resolução dos PRMs.

Os trabalhos citados têm a função de corroborar com a tese de que o uso de probióticos são nocivos a pacientes com CCR, podendo agir na prevenção e no tratamento, confeccionando um melhor bem-estar ao paciente

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é um patologia com alta taxa de incidência no Brasil e no mundo, possuindo um tratamento bastante agressivo, contudo, é impensável que surjam opções mais brandas, visando diminuição dos seus efeitos e proporcionando o bem estar do paciente.

Em nossa revisão, podemos constatar que o uso de probióticos como o *Lactobacillus acidophilus* surgiu como uma alternativa positiva na prevenção e no tratamento do CCR, pois agem na minimização da oncogenes, no efeito anti tumoral e na restauração da microbiota. Sendo o farmacêutico um importante aliado dentro da equipe multidisciplinar, responsável por prestar orientações sobre a terapia de suporte e as reações adversas durante o tratamento.

Diante disto, concluímos que é necessário mais investimentos em estudos para elucidar o mecanismo de ação dos probióticos e se seu uso em excesso pode trazer riscos ou complicações para os pacientes oncológicos, por ser uma alternativa acessível e de baixo custo.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society. **Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022**. Atlanta: American Cancer Society; 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>> . Acesso em: 04 out. 2022.

ARAÚJO, P. **Atenção farmacêutica ao paciente oncológico**, 2018. Disponível em: <https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao28_Pollyana_Araujo.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2022.

AZAD, MD. A. K.; SARKER, M.; WAN, D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–10, 23 out. 2018. DOI: 10.1155/2018/8063647. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/8063647/#disclosure>>. Acesso em: 30 out. 2022.

BAJRAMAGIC, S. et al. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. **Medical Archives**, v. 73, n. 5, p. 316, 2019. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.316-320. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885229/>> . Acesso em: 05 nov. 2022.

BEDADA, T. L. et al. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, p. 110409, set. 2020. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110409. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220306028?via%3Dihub>>. Acesso em: 29 out. 2022.

BOMFIM, VANESSA BARBOSA. **Produção e extração de exopolissacarídeos de cepas de lactobacillus spp. potencialmente probióticas**. 2019. 80 p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal da Paraíba, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/18556/1/VanessaBarbosaBomfim_Dissert.pdf>. Acesso em: 31 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009**. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2009.

DA SILVA, M.; ERRANTE, P. R. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, dez. 2016 . Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/viewFile/765/u2016v13n33e765>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

DATORRE, J. G. et al. **Microbiota, qual o impacto clínico no câncer colorretal?** Disponível em: <<https://www.onconews.com.br/site/revista-index-onconews/5205-microbiota,-qual-o-impacto-cl%C3%ADnico-no-c%C3%A2ncer-colorretal.html>>. Acesso em: 19 set. 2022.

DZUTSEV, A. et al. Microbes and Cancer. **Annual Review of Immunology**, v. 35, n. 1, p. 199–228, 26 abr. 2017. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052133. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-051116-052133>>. Acessado em: 07 out. 2022.

FERREIRA, J. V.; LIMA, F. C.; FORTES, R. C. Aspectos clínicos da suplementação de probióticos em pacientes oncológicos: Uma revisão de literatura / Clinical aspects of probiotics supplementation in oncological patients: A literature review. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 12, p. 115718–115738, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n12-369. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/41113>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

FLESCHE, 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**, v. 44, n. 6, p. 567–573, dez. 2017. DOI: 10.1590/0100-69912017006004 . Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rcbc/a/gG7cdZyZB5wYmgGknxK64zn/?lang=en#>> . Acesso em: 27 out. 2022.

FONG, W.; LI, Q.; YU, J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. **Oncogene**, v. 39, n. 26, p. 4925–4943, 1 jun. 2020. DOI: 10.1038/s41388-020-1341-1. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41388-020-1341-1>>. Acessado em: 01 set. 2022.

FURTADO, B. B. R.; FARIÑA, L. O. DE. Lactobacillus acidophilus: efeito funcional como adjuvante na terapia oncológica e prevenção ao desenvolvimento de Câncer Colorretal/ Lactobacillus acidophilus: functional effect as an adjuvant in oncological therapy and prevention of the development of Colorectal Cancer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3923–3935, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-311 . Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/355105775_Lactobacillus_acidophilus_functional_effect_as_an_adjuvant_in_oncological_therapy_and_prevention_of_the_development_of_Colorectal_Cancer>. Acessado em: 28 out. 2022.

GUARNER, F. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, n. 6, p. 468–481, jul. 2012. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182549092 . Disponível em: <https://journals.lww.com/jcge/Citation/2012/07000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.9.aspx> . Acessado em: 20 set. 2022.

HEYDARI, Z. et al. Effects of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum Probiotics on the Expression of MicroRNAs 135b, 26b, 18a and 155, and Their Involving Genes in Mice Colon Cancer. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, 11 out. 2018. DOI: 10.1007/s12602-018-9478-8. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-018-9478-8>>. Acessado em : 01 nov. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acessado em: 02 set. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro : INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>>. Acesso em: 16 out de 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O que é câncer?** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Revista atual 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 20 de setembro de 2022.

ISAZADEH, A. et al. Anti-Cancer Effects of Probiotic Lactobacillus acidophilus for Colorectal Cancer Cell Line Caco-2 through Apoptosis Induction. **Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 2, p. 262–267, 2 out. 2020. DOI:10.34172/PS.2020.52. Disponível em: <Anti-Cancer Effects of Probiotic Lactobacillus acidophilus for Colorectal Cancer Cell Line Caco-2 through Apoptosis Induction (tbzmed.ac.ir)> . Acessado em: 09 set. 2022

JACOBY, J. T. et al. Uso de pré, pró e simbióticos como coadjuvantes no tratamento do câncer colorretal. **Clinical and Biomedical Research**, v. 37, n. 3, 29 set. 2017. DOI: 10.4322/2357-9730.72730. Disponível em: <<https://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/72730>>. Acesso em: 14 nov. 2022.

LAMICHHANE, P. et al. Colorectal cancer and probiotics: Are bugs really drugs? **Cancers**, v. 12, n. 5, p. 1162, 2020. DOI: 10.3390/cancers12051162. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281248/>>. Acesso em: 14 set. 2022

LEWANDOWSKA, A. et al. Nutritional Treatment of Patients with Colorectal Cancer. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 11, p. 6881, 4 jun. 2022. DOI: 10.3390/ijerph19116881 . Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/19/11/6881/htm>> . Acesso em: 21 set. 2022.

MOTA, L. P. et al. Importância do rastreamento do câncer colorretal: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e472101321360, 19 out. 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.21360. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21360>>. Acesso em: 27 out. 2022.

ONCOGUIA, I. **Câncer Colorretal**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/cancer-home/cancer-colorretal/9/185/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=oncoguia_search&utm_term=colorretal&gclid=Cj0KCQiA1NebBhDDARIsAANiDD2XxCvihEe74UWU3qtk_LFZXt_GddTokvK1KEbroF5he87thbjgWC8aAsbFEALw_wcB>. Acesso em: 14 out. 2022.

Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite – GEDIIB. **Câncer colorretal e a doença inflamatória intestinal**/ Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite. 2017. Disponível em <<https://gediib.org.br/pg/aprenda-sobre-dii/14-cancer-colorretal-e-a-doenca-inflamatoria-intestinal/>>. Acesso em: 17 outubro de 2022.

PAPPEN, E.; PAPPEN, M.; MENDES, C. R. A. Avaliação dos tratamentos quimioterápicos

utilizados na terapia de câncer colorretal: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e27411830388, 18 jun. 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.30388. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30388>> . Acesso em: 04 nov. 2022.

RECH, ABK; FRANCELLINO, MAM; COLACITE, J. Atuação do farmacêutico na oncologia - uma revisão de literatura. **Revista Uningá**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 44–55, 2019. Disponível em: <<https://revista.uninga.br/uninga/article/view/3155>>. Acesso em: 10 nov. 2022.

ROY, S.; TRINCHIERI, G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 5, p. 271–285, 17 mar. 2017. DOI: 10.1038/nrc.2017.13. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrc.2017.13>>. Acessado em: 15 set. 2022.

SOUZA, S. R. de; ROCHA, A. M. ONCOGÊNES: GENES MUTANTES E O PAPEL QUE DESEMPENHAM NO SURGIMENTO DO CÂNCER. **Psicologia e Saúde em debate**, [S. l.], v. 4, n. Suppl1, p. 86–86, 2018. Disponível em: <http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/432>. Acesso em: 10 nov. 2022.

STAVROU, G.; KOTZAMPASSI, K. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. **Annals of gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 45–53, 2017. DOI: 10.20524/aog.2016.0086. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198246/pdf/AnnGastroenterol-30-45.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2022.

TEZCAN, S. et al. Role of clinical oncology pharmacist in determination of pharmaceutical care needs in patients with colorectal cancer. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 25, n. e1, p. e17–e20, 10 mar. 2017. DOI: 10.1136/ejhpharm-2016-001188 . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457159/>> . Acesso em: 31 out. 2022.

WAGNER, N. R. F. et al. Postoperative changes in intestinal microbiota and use of probiotics in roux-en-y gastric bypass and sleeve vertical gastrectomy: an integrative review. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 31, n. 4, 6 dez. 2018. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1400 . Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abcd/a/Xvzm3NfrR6S55DqTnZDYHNG/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 11 nov. 2022.

ZAHARUDDIN, L. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. **BMC Gastroenterology**, v. 19, 24 jul. 2019. DOI: 10.1186/s12876-019-1047-4 . Disponível em: <<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-1047-4#citeas>>. Acesso em: 05 nov. 2022.