

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
NÚCLEO DE SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

MARCELA KAROLINA DOS SANTOS SILVA
LORENNNA GUTEMBERG FONSÊCA DOS SANTOS

**USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DA
LITERATURA.**

RECIFE-PE

DEZEMBRO, 2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

NÚCLEO DE SAÚDE

CURSO DE NUTRIÇÃO

MARCELA KAROLINA DOS SANTOS SILVA

LORENNA GUTEMBERG FONSÊCA DOS SANTOS

**USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DA
LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina de TCC II do Curso de Bacharelado em
Nutrição do Centro Universitário Brasileiro-
UNIBRA, como parte dos requisitos para
conclusão de curso.

Orientador (a): Prof. Me. Camila Lima Chagas

RECIFE, PE

DEZEMBRO, 2021

S586u

Silva, Marcela Karolina dos Santos

Uso de simbióticos em pacientes com câncer colorretal: uma revisão da literatura. / Marcela Karolina dos Santos Silva; Lorena Gutemberg Fonsêca dos Santos. - Recife: O Autor, 2021.

38 p.

Orientador(a): Camila Lima Chagas.

Trabalho De Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição, 2021.

1.Cirurgia colorretal. 2.Microbioma gastrointestinal. 3.Neoplasias colorretais. 4.Simbióticos. Centro Universitário Brasileiro. I. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 612.39

MARCELA KAROLINA DOS SANTOS SILVA
LORENNNA GUTEMBERG FONSÊCA DOS SANTOS

USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina de TCC II do Curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão de curso.

Examinadores:

Professor Orientador

Professor Examinador

Professor Examinador

RECIFE, _____ de _____ 2021.

NOTA: _____

Dedicamos este trabalho a nós, pela nossa dedicação e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que em sua infinita misericórdia nos deu força, sabedoria e iluminou o nosso caminho para vencermos essa etapa de nossas vidas. A fé que temos no Senhor, com certeza nos ajudou a lutar até o fim.

Somos gratas também aos nossos familiares, avós, tios, primos, sobrinhos, que contribuíram de alguma forma para que esse sonho se tornasse realidade.

Somos gratas também às nossas amigas que a graduação nos deu, o nosso “lado negro” da força vai além da faculdade, amamos vocês!

Eu, Marcela, agradeço a minha avó Maria de Lourdes (in memoriam), por ter me ensinado valores que carrego comigo em todos os momentos e ao meu irmão José Marcelo (in memoriam), sei que você onde estiver está vibrando com a minha vitória. Aos meus pais, Marlene e Marcelo, que me deram apoio e suporte e acreditaram no meu sonho. Ao meu namorado André Monteiro, que além de incentivador, jamais me negou apoio, carinho e incentivo, se não fosse você esse trabalho não seria possível.

Eu, Lorena, agradeço a minha mãe Fabiane Andrade, por sempre me incentivar a ser uma pessoa melhor, ao meu pai Cláudio Gutemberg, por sempre me apoiar nos meus estudos e ao meu tio Vythor Henrique, por me ensinar a ter uma visão de negócios. Por último gostaria de dizer as minhas avós que agora elas podem ter orgulho da neta formada.

Somos gratas aos professores que contribuíram com a nossa trajetória acadêmica, especialmente à professora Camila Chagas por nos orientar nesse projeto. Obrigada por compartilhar conosco sua sabedoria, seu tempo e sua experiência.

Por fim, agradecemos uma à outra, por compartilhar momentos incríveis dentro e fora da faculdade, nossa amizade fez toda a diferença durante todo esse percurso de quatro anos, e que possamos trilhar novos caminhos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 Câncer colorretal: Definições e epidemiologia	11
2.2 Quadro clínico	12
2.3 Tratamento do câncer colorretal e suas implicações	13
2.4 Probióticos, prébióticos e simbióticos	14
2.5 Microbiota intestinal e Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC)	15
2.6 Uso de simbióticos como coadjuvantes no tratamento do CCR	16
3. METÓDOS	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
9. REFERÊNCIAS	33

RESUMO

Câncer é a reprodução de células malignas que invadem tecidos e órgãos. Dentre os principais tipos de câncer podemos destacar o câncer colorretal (CCR), que é a terceira maior causa de mortes neoplásicas no Brasil. O principal tratamento para o CCR são as cirurgias associadas a quimioterapia e/ou radioterapia que vão interferir diretamente no estado nutricional do paciente, diante disto o uso de simbióticos como coadjuvantes no tratamento vêm sendo estudados. Este trabalho teve como objetivo compreender o uso dos simbióticos como novo recursos terapêuticos para estes pacientes e tratou-se de uma revisão narrativa da literatura, através de buscas em bases de dados eletrônicas. Foram selecionados 10 artigos para compor esta revisão. Os estudos mostram a eficácia dos simbióticos como recurso terapêutico no tratamento dos pacientes com CCR. Os simbióticos apresentam efeitos na diminuição do risco de complicações cirúrgicas, da PCR sérica, do tempo de internamento e do uso de antibióticos, redução da diarreia pela radioterapia, além de seu efeito antimutagênico e alteração da microbiota intestinal. Assim, podemos considerar que os simbióticos exercem um efeito benéfico na modulação da saúde intestinal dos pacientes com CCR, tornando-os uma potente estratégia terapêutica. Os dados se mostram promissores e as evidências mostram que a ingestão deles tem um efeito imunomodulador, auxiliando na manutenção do estado nutricional dos pacientes reduzindo as chances de um pior prognóstico e melhorando a qualidade de vida.

Palavras-chave: Cirurgia Colorretal. Microbioma gastrointestinal. Neoplasias colorretais. Simbióticos.

ABSTRACT

Cancer is the reproduction of malignant cells that invade tissues and organs. Among the main types of cancer we can highlight colorectal cancer (CRC), which is the third leading cause of neoplastic deaths in Brazil. The main treatment for CRC is surgery associated with chemotherapy and/or radiotherapy that will directly interfere in the nutritional status of the patient. This work aimed to understand the use of symbiotics as new therapeutic resources for these patients and it was a narrative review of literature, through searches in electronic databases. Ten articles were selected to compose this review. The studies show the efficacy of symbiotics as a therapeutic resource in the treatment of patients with RCC. The symbiotics present effects in reducing the risk of surgical complications, serum CRP, hospitalization time and antibiotic use, reduction of diarrhea by radiotherapy, besides their antimutagenic effect and intestinal microbiota alteration. Thus, we can consider that symbiotics exert a beneficial effect in modulating gut health in RCC patients, making them a potent therapeutic strategy. The data show promise and the evidence shows that their ingestion has an immunomodulatory effect, assisting in the maintenance of the nutritional status of patients reducing the chances of a worse prognosis and improving quality of life.

Keywords: Colorectal surgery. Gastrointestinal microbiome. Colorectal neoplasms. Symbiotics.

1. INTRODUÇÃO

A reprodução e multiplicação de células malignas, que invadem tecidos e órgãos de forma agressiva e incontrolável é denominada câncer (MAHAN *et al.*, 2012; MARQUES *et al.* 2015). Dentre as principais neoplasias destaca-se o câncer colorretal (CCR), de origem multifatorial, a maioria de tumores deste tipo inicia-se a partir de pólipos adenomatosos, onde uma sucessão de mutações em genes supressores tumorais e oncogenes ocorrem, levando a mucosa intestinal até então normal, a gerar o adenoma e, posteriormente o carcinoma (MARQUES *et al.* 2015).

O CCR é o terceiro tumor de maior incidência no mundo, cerca de 1,8 milhões de casos. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a neoplasia colorretal é a terceira maior causa de morte por câncer entre homens (8,2%) e mulheres (9,3%). Estima-se que, no Brasil a cada ano do triênio de 2020-2022 ocorrerão 625 mil novos casos de câncer, sendo eles 41 mil novos casos de câncer colorretal (INCA, 2019).

O tratamento mais utilizado para o CCR ainda são as cirurgias associadas à quimioterapia ou radioterapia. O manejo nutricional de pacientes submetidos a este tipo de tratamento é um desafio para o nutricionista, diferentes abordagens no manejo nutricional desses pacientes vêm sendo utilizadas para corrigir o déficit nutricional e auxiliar no tratamento antineoplásico (OLIVEIRA, 2009). A administração de dietas imunomoduladoras, com a capacidade de modular a função imunológica vem sendo difundida na área médica e nutricional (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012). A utilização de nutrientes imunomoduladores, com a intenção de diminuir o catabolismo e reduzir danos oxidativos, tem-se mostrado promissores (OLIVEIRA, 2009; OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012). Nesse contexto, a ingestão de probióticos, prebióticos ou a combinação de ambos (simbióticos), representam uma nova opção terapêutica relevante.

Estudos mostram que os probióticos são geralmente utilizados em situações de distúrbios intestinais como: dietas inadequadas, desequilíbrios clínicos, cirurgias do trato digestório, ou seja, situações que promovem a deterioração da flora intestinal, o que torna o hospedeiro susceptível a doenças. Já os efeitos atribuídos aos prebióticos são: modulação de funções fisiológicas, modulação da microbiota

intestinal e redução do risco de câncer de cólon (DENIPOTE *et al.* 2010). Da ação conjunta de prebióticos e probióticos se estabelecem os simbióticos. O uso de simbióticos tem-se mostrado eficaz na diminuição do risco de complicações pós-operatórias em pacientes com CCR, podendo trazer benefícios em curto prazo, como a recuperação mais rápida da função intestinal, menor incidência de diarreia e diminuição no tempo da internação hospitalar (JACOBY *et al.* 2017). A respeito da prevenção do CCR, a utilização de simbióticos reduz o risco de câncer de cólon. Essa intervenção também reduziu a proliferação de células neoplásicas e da capacidade de necrose (DENIPOTE *et al.* 2010).

Embora resultados positivos tenham sido obtidos em trabalhos com o uso de prebióticos, probióticos e/ou simbióticos, o número limitado de estudos dificulta uma conclusão generalizada, o que justifica a realização desse estudo. Diante disso, este trabalho trata-se de uma revisão de literatura que tem como objetivo compreender a capacidade imunomoduladora de simbióticos e suas implicações como recurso terapêutico não medicamentoso em pacientes com câncer colorretal.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER COLORRETAL: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Com o desenvolvimento da sociedade, o número de neoplasias vem aumentando cada vez mais como perfil de mortalidade, sendo o câncer considerado um dos principais problemas de saúde pública mundial. De acordo com o INCA (2019), o câncer é uma das quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos) no mundo. Suas principais origens são fatores genéticos e ambientais, hábitos alimentares e a falta de prática de exercício físico (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012).

Segundo o INCA (2019), o câncer colorretal é a terceira maior causa de morte neoplásica no Brasil. Só no ano de 2017 houveram 9.207 óbitos em homens e 9.660 óbitos em mulheres. A estimativa mundial, aponta que no sexo masculino ocorreu 1 milhão de novos casos e 800 mil novos casos no sexo feminino. Sendo encontradas as maiores taxas em países da Europa.

De acordo com Polakowski (2015), o câncer colorretal pode se apresentar de duas formas: esporádica, quando ocorre em pessoas que não possuem histórico familiar da doença; ou hereditária, que ocorre devida a falha de um gene herdado dos pais.

Existem dois principais tipos de neoplasia colorretal hereditária, são eles: o Câncer Colorretal Hereditário Não Polipóide (HNPCC) e o Secundário à Polipose Adenomatosa Familiar. Sendo o primeiro, também conhecido por Síndrome de Lynch, que pode ocorrer em cerca de 5% dos pacientes que são diagnosticados com CCR. Síndrome esta, que é caracterizada por um distúrbio de herança genética, com carcinogênese acelerada, consequente da mutação de genes de reparo do DNA humano, que deixam de produzir proteínas reparadoras de DNA. Nestes casos é observado que o CCR, acomete pessoas mais jovens, em média aos 45 anos (POLAKOWSKI, 2015).

Já o tumor que é associado à Polipose Adenomatosa Familiar é mais raro, ocorre em cerca de 20% dos casos. Tem início devido à mutação do gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), e tem por sua principal característica o crescimento

exacerbado de pólipos adenomatosos no intestino grosso. Apresenta-se geralmente na segunda ou terceira década da vida (POLAKOWSKI, 2015).

O CCR tem múltiplos fatores de origem, dentre eles podem ser citados: obesidade, tabagismo, falta de atividade física, idade avançada (50 anos ou mais), alto consumo de carnes vermelhas ou ultra processadas, baixa ingestão de frutas, fibras e cálcio, fatores de origem hereditária, o que aumenta o risco a exemplo de histórico familiar de CCR e ou/ pólipos adenomatosos, ou o CCR sem polipose, histórico de doença intestinal inflamatória e diabetes mellitus tipo 2 (INCA, 2019).

Apesar das causas relacionadas ao estilo de vida e condições clínicas serem relevantes fatores de origem desse tumor, elas são consideradas fatores de baixo risco. A dieta por exemplo, contribui com cerca de 40% de novos casos. O elevado consumo de carne vermelha, alimentos gordurosos, consumo de bebidas alcoólicas, baixo consumo de fibras, frutas e hortaliças parecem aumentar a incidência da doença. Alguns estudos acreditam que a dieta adequada pode prevenir novos casos de neoplasias intestinais (MARQUES *et al.*, 2015).

2.2 QUADRO CLÍNICO

As fases iniciais do CCR são assintomáticas. Os sintomas só se apresentam nos estágios mais avançados da doença. Geralmente as neoplasias do cólon esquerdo são relacionadas à alteração de hábitos intestinais (dor abdominal e constipação); cânceres de cólon direito apresentam sangramentos frequentes, sem causar obstrução devido ao maior diâmetro do cólon direito e por apresentar fezes pastosas, levando os sintomas clássicos de anemia, diarreia e massa abdominal palpável (MARQUES *et al.*, 2015).

Cerca de 20% dos pacientes apresentam quadro de urgência, sendo mais comum o abdome agudo obstrutivo e complicações com perfuração colônica. Devem ser tratados de forma urgente e que geralmente acarretam um pior prognóstico.

Alguns sintomas atípicos devem ser levados em consideração por apresentarem associação com tumores colorretais, como febre de origem desconhecida e sepse por *Streptococcus bovis* e *Clostridium septicum* (MARQUES *et al.*, 2015).

2.3 TRATAMENTOS DO CÂNCER COLORRETAL E SUAS IMPLICAÇÕES

As formas de tratamento do CCR irão depender do tamanho, da localização, da extensão do tumor e da saúde geral do paciente. O tratamento pode envolver a quimioterapia, a radioterapia e/ou cirurgia. Geralmente são associadas duas ou três modalidades, para obter um melhor resultado e probabilidade de cura (POLAKOWSKI, 2015).

Ainda hoje o principal e mais comum tratamento para o câncer colorretal são as cirurgias, que podem ter sua finalidade curativa ou paliativa. As cirurgias consideradas curativas, são feitas nos casos em que a doença está em sua fase inicial. É um tratamento radical que, faz a remoção total do tumor primário e ainda, pode haver a indicação para a retirada dos linfonodos. Já as cirurgias de caráter paliativo, tem a principal finalidade de reduzir as células cancerígenas ou controlar os sintomas, que podem colocar em risco a vida do paciente ou a sua qualidade de sobrevivência. As cirurgias são o método de tratamento mais eficiente e utilizada para o câncer colorretal (POLAKOWSKI, 2015; JACOBY *et al.*, 2017).

As cirurgias para o tratamento do câncer de colón e reto, podem trazer efeitos adversos ou complicações cirúrgicas ao paciente como: infecções, sepse, fuga anastomótica, entre outros. Geralmente é utilizada a quimio e/ou radioterapia coadjuvante ao tratamento cirúrgico, causando ainda mais efeitos colaterais ao paciente. Os sintomas mais comuns são a diarreia, vômito, náuseas e mucosite (JACOBY *et al.*, 2017), essas reações ao tratamento afetam diretamente a condição nutricional do paciente.

Segundo De Almeida *et al.* (2019) a desnutrição está ligada diretamente as alterações que ocorrem no estado nutricional, devido à baixa ingestão alimentar influenciada pelo tumor e substâncias farmacológicas utilizadas no tratamento. Também há modificações no metabolismo energético dos nutrientes e aumento de perdas nutricionais devido à má absorção de nutrientes. A depleção nutricional é caracterizada pela perda de massa magra associada a fatores como: aumento de infecções, redução da imunidade, cicatrização prejudicada e fraqueza muscular. Essas condições prolongam o período de internamento do paciente podendo gerar sequelas e aumentar o índice de mortalidade.

Diferentes abordagens vêm sendo estudadas e utilizadas para corrigir o déficit nutricional e auxiliar no tratamento antineoplásico, uma delas é a administração de dietas imunomoduladoras que tem a capacidade de modular a função imunológica. A utilização de nutrientes imunomoduladores ligados ao uso de antioxidantes com a intenção de diminuir o catabolismo e reduzir danos oxidativos tem-se mostrado promissores, neste contexto a ingestão de prebióticos, probióticos ou a combinação de ambos, denominado simbióticos representa uma nova opção terapêutica de grande relevância (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012; DE ALMEIDA *et al.*, 2019).

2.4 PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

Probióticos são microrganismos vivos e quando administrados em quantidades adequadas levam benefícios a saúde do hospedeiro. As bactérias mais frequentemente empregadas como suplementos probióticos em alimentos são as que pertencem ao gênero *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium*, e os fermentados *Saccharomyces boulardii*. Elas promovem efeitos benéficos diversos ao hospedeiro, podendo destacar a fermentação de substratos, o que resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC); participam ativamente na produção de vitaminas do complexo B; reduzem o pH, exercendo uma ação bactericida; diminuem os níveis de amônia sérica pela fermentação de proteínas e influência na resposta imune (DENIPOTE *et al.*, 2010).

A administração de probióticos geralmente ocorre quando há situações de distúrbios intestinais, tais como: medicamentos que degeneram a flora intestinal, dietas inadequadas, cirurgias do trato gastrointestinal entre outras situações que levem a ruptura da flora intestinal, situações essas que deixam o hospedeiro suscetível a doenças (DENIPOTE *et al.*, 2010).

Os prebióticos são ingredientes alimentares que não são digeridos, mas que conferem benefícios ao hospedeiro pela estimulação do crescimento e ativação do metabolismo de uma ou de um número limitado de bactérias no colón. Podem também ser definidos por carboidratos de tamanhos diferentes que formam suplementos alimentares que não são absorvidos no intestino delgado, são disponibilizados para auxiliar as bactérias endógenas como os lactobacilos e as bifidobactérias, favorecendo o seu crescimento (DENIPOTE *et al.*, 2010).

Entre os prebióticos mais conhecidos estão os frutooligosacarídeos comumente chamados por FOS, que são carboidratos complexos com moléculas resistentes à ação da enzima salivar e intestinal, o que faz com que eles atinjam de forma intacta o colón. O FOS desempenha diversas funções no organismo humano, ele tem a capacidade de alterar o trânsito intestinal ocasionando a redução de metabólitos tóxicos, prevenção do câncer de cólon, reduz o colesterol plasmático, melhora a disponibilidade de minerais e contribui também para o aumento do número de bifidobactérias no colón (DENIPOTE *et al.*, 2010).

Também vem sendo atribuído ao consumo do FOS a redução de enfermidades associadas com o elevado número de bactérias intestinais patogênicas dentre elas: doenças autoimunes, acne, cirrose hepática, constipação, câncer e diarreia relacionada a distúrbios digestivos como alergias e intolerâncias alimentares. Outros efeitos atribuídos aos prebióticos são a modulação de funções fisiológicas (absorção de cálcio, metabolismo de lipídeos, modulação da microbiota intestinal) e a redução do risco do câncer de colón e reto (DENIPOTE *et al.*, 2010).

Da interação entre o prebiótico e o probiótico se estabelece o simbiótico, o qual *in vivo* pode ser favorecido pela adaptação do probiótico ao substrato prebiótico. O consumo de simbióticos pode aumentar a ação dos prebióticos no trato gastrointestinal. As principais indicações para o uso de simbióticos em situações clínicas são: diarreia viral, diarreia dos viajantes, infecções pelo *Helicobacter pylori*, síndrome do intestino irritável, diarreia em pacientes submetidos à nutrição enteral, encefalopatia hepática, constipação e carcinogênese, com o objetivo de aumentar o número e a atividade de microrganismos pro e prebióticos e suas propriedades promotoras de saúde oferecendo condições para a recomposição da flora intestinal (DENIPOTE *et al.*, 2010).

2.5 MICROBIOTA INTESTINAL E ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA (AGCC)

O trato gastrointestinal representa o segundo maior sistema do corpo humano, medindo cerca de 250m² a 400m² da boca até o ânus, sendo uma das mais importantes barreiras de proteção do organismo contra o meio endógeno. O intestino é composto por 3 principais componentes que se relacionam entre si, são eles as células intestinais, os nutrientes e a microbiota intestinal (STÜRMEER, *et al.*, 2012).

A microbiota é o agrupamento de microrganismos comensais que evoluíram de forma harmoniosa com o seu hospedeiro. Esses microrganismos são envolvidos na melhora do sistema imunológico e na regulação de respostas a patógenos e na manutenção da tolerância imunológica da mucosa (STÜRMER, *et al.*,2012). A principal função da microbiota consiste na recuperação de energia e nutrientes dos alimentos. Os microrganismos que a compõem em sua maioria são anaeróbios, ou seja, obtém energia pela fermentação dos hidratos de carbonos não absorvidos o que leva à produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (ANDRADE, 2015).

Os AGCC são principalmente o acetato, propionato e butirato e são utilizados pelos colonócitos, que obtém cerca de 60 a 70% das suas necessidades nutricionais; eles permitem a acidificação do lúmen colônico, o que impede o crescimento de bactérias patógenas (ANDRADE, 2015). Esses microrganismos também têm um papel significativo na manutenção da homeostase intestinal, engloba desde o metabolismo dos nutrientes, a síntese de vitamina B12 e K, e preservação da barreira intestinal (DE MEDEIROS & TAVARES, 2018).

A microbiota também estabelece uma relação de interação com o sistema imunológico, resultando em respostas imunológicas como a secreção de imunoglobulina A e liberação de peptídeos antimicrobianos permitindo a manutenção do equilíbrio da microbiota nativa (DE MEDEIROS & TAVARES, 2018).

Alterações na microbiota que se apresentem além da capacidade de resistência podem ter como resultado a modificação permanente da sua composição. Essa alteração na microbiota intestinal pode promover sérios danos, um deles é a disbiose que leva ao desequilíbrio entre as bactérias da microbiota, podendo ser o principal agente causador de inúmeras doenças, como doenças inflamatórias intestinais, obesidade, diabetes mellitus 2 e até doenças malignas como o câncer colorretal (DE MEDEIROS & TAVARES, 2018).

2.6 USO DE SIMBIÓTICOS COMO COADJUVANTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

Estudos mostram que o uso de pro e prebióticos diminuem o risco de implicações pós-cirúrgicas como infecções, septicemia, pneumonia e vazamento da anastomose. Trazem também benefícios em curto prazo levando o paciente a ter uma recuperação mais rápida da função intestinal e menor tempo de internação.

Neste contexto o uso desses suplementos inibe potenciais patógenos e aumentam o número de microrganismos benéficos (JACOBY *et al.*, 2017).

Segundo Oliveira (2009) o uso de probióticos no pós-operatório reduz as concentrações de Proteína C-reativa (PCR) e a manutenção de albumina sérica após cirurgias para o tratamento do CCR. Apesar de não esclarecido acredita-se que o aumento do nível sérico das citocinas, interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), estimulam a síntese hepática do PCR em pacientes com câncer colorretal. Sendo assim, a PCR pode ser utilizada como índice da função imune intestinal em pacientes com CCR.

Devido à natureza da cirurgia para tratamento do CCR podem ocorrer complicações de caráter infeccioso, especialmente infecções de ferida cirúrgica que são extremamente comuns e trazem um impacto negativo para a qualidade de vida e recuperação do paciente. Flesch *et al* (2017) conduziram um estudo onde o uso perioperatório de simbióticos reduziu a incidência de infecção da ferida cirúrgica, nesse sentido, as funções dos simbióticos é caracterizada pelo aumento da resistência das cepas contra os agentes patogênicos, que têm o seu crescimento inibido pela produção de AGCC reforçando os mecanismos naturais de defesa do organismo.

Foi verificado também que o uso de simbióticos pode reduzir a incidência de infecções remotas, como a pneumonia, corroborando os resultados encontrados por Yang *et al* (2016) que analisaram pacientes submetidos a diferentes cirurgias abdominais (esofagectomias, pancreatectomias, hepatectomias e colectomias). A incidência de infecções entre os pacientes que fizeram o uso de suplementos simbióticos foi mais baixa do que os pacientes do grupo controle, principalmente em infecções do trato respiratório (ITR), infecções urinárias (ITU) e infecções de ferida cirúrgicas. O tempo de internamento também foi menor nos pacientes que receberam simbióticos.

Quanto aos efeitos colaterais presentes nos tratamentos do CCR como radio e quimioterapia envolvendo a região da pelve, a presença de diarreia é uma das consequências decorrente dos tratamentos. Nesse caso, a literatura demonstra que o uso de probióticos é um método fácil, seguro para pacientes em tratamento (SALMINEN *et al.*, 1988; DELIA *et al.*, 2007).

No que se diz respeito à prevenção, os probióticos têm uma atividade de quimioprevenção e possível efeito protetor na progressão da carcinogênese do colón. A atividade anticarcinogênica dos probióticos é atribuída a modificação da composição e alterações da microbiota intestinal, por sua capacidade de degradação de compostos carcinogênicos presentes no lúmen intestinal e pela produção de compostos com atividade antineoplásica como os AGCC, além da capacidade imunomoduladora, melhora da barreira intestinal e indução do apoptose. A proteção associada aos probióticos é baseada na hipótese de que a disbiose é a principal causa do câncer colorretal, sendo assim com a modificação da microbiota intestinal promovida pelo uso dos probióticos pode-se prevenir o desenvolvimento do CCR (GAMALLAT *et al.*, 2016).

Os mecanismos pelos quais os probióticos, prebióticos e simbióticos atuam no câncer estão relacionados com o aumento da resposta imune, redução da resposta inflamatória e inibição da síntese de células tumorais (DENIPOTE, 2010). Apesar de estudos comprovarem a eficiência benéfica do uso de suplementos simbióticos na prevenção e tratamento do câncer colorretal, o seu papel não se encontra completamente esclarecido. O desenvolvimento de novos estudos clínicos e experimentais é necessário para avaliar o seu caráter antineoplásico com o objetivo de potencializar essa nova estratégia no meio científico como coadjuvante no tratamento da neoplasia colorretal.

3. METÓDOS

Este é um trabalho de revisão narrativa da literatura. A pesquisa dos artigos incluídos foi realizada nas bases de dados eletrônicas SCIELO, BIREME, PubMed, LILACS e BVS, no período de agosto a novembro de 2021, com os seguintes descritores: “neoplasias colorretais”; “simbióticos”; “cirurgia colorretal”, publicados entre os anos de 2011 a 2021.

Os critérios de inclusão foram artigos originais que se relacionaram com o tema proposto, envolvendo todo o tratamento e prevenção do câncer colorretal, com uso de prebióticos e/ou probióticos de forma isolada ou simbiótica, publicações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram estudos *in vitro*, artigos de revisão, pesquisas com animais, pesquisas cujo objetivo não se trataram especificamente do câncer colorretal e publicações feitas no período superior há 10 anos.

A figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção de artigos incluídos nesta revisão.

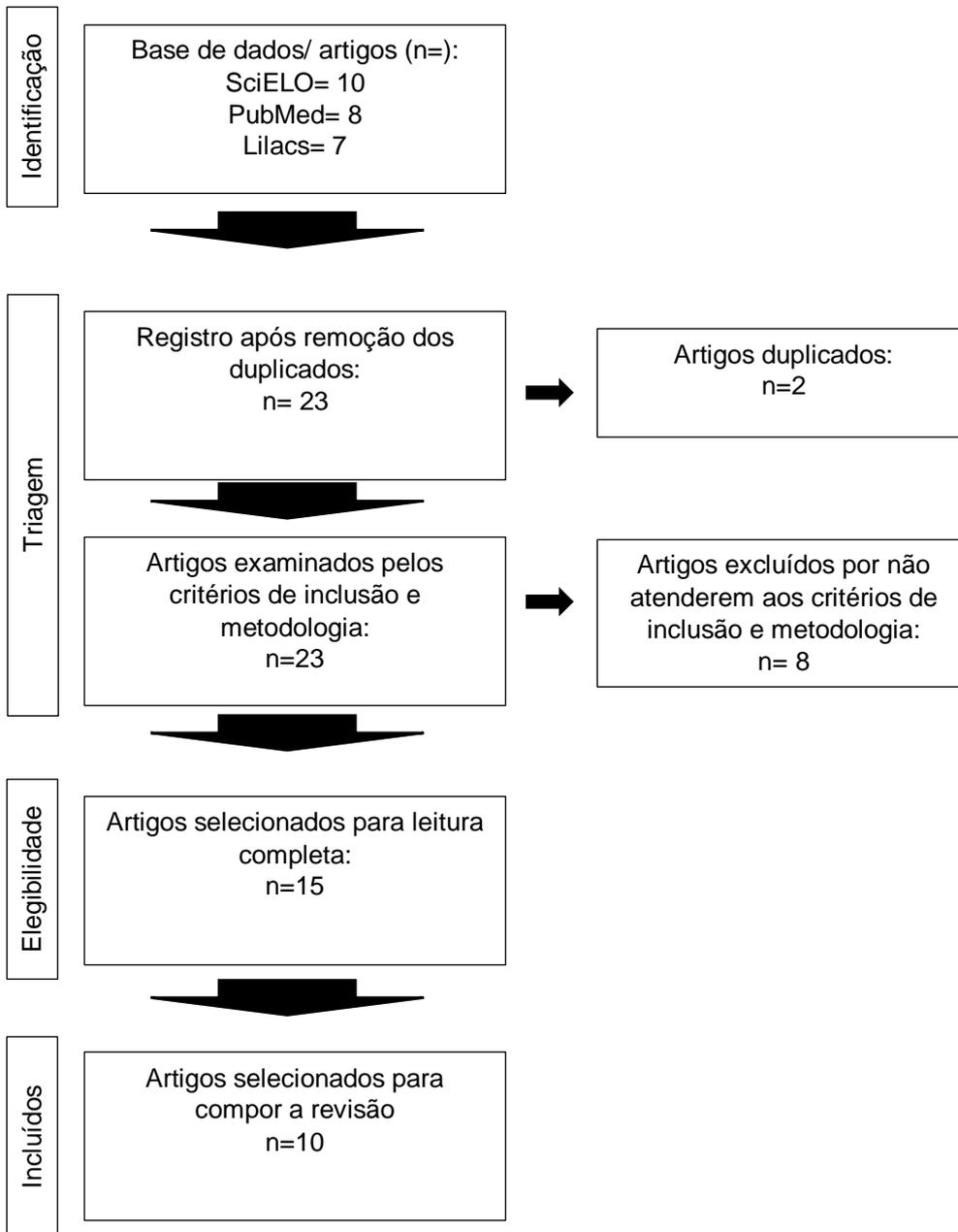


Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da busca na literatura, foram encontrados um total de 10 artigos, os quais estão apresentados no quadro 1. Os estudos vêm demonstrando que o consumo de simbióticos pode ser um potencial agente preventivo do câncer colorretal em indivíduos sadios e protetores em pacientes com o câncer estabelecido, relacionado ao seu efeito antioxidante, anti-inflamatório, antiproliferativo e antitumoral. A manifestação de CCR em indivíduos que fazem a utilização de simbióticos parece ter uma menor relação, porém a explicação desta relação ainda não é totalmente esclarecida (DE MEDEIROS & TAVARES, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Quadro 1: Artigos incluídos na pesquisa.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Flesch <i>et al.</i> , 2017	Avaliou o efeito da administração perioperatória de simbióticos na incidência de infecção pós-operatória em pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica potencialmente curativa de câncer colorretal.	Ensaio clínico randomizado de pacientes com CCR submetidos à cirurgia eletiva e aleatoriamente designados para receber simbióticos ou placebos, por cinco dias antes do procedimento cirúrgico e por 14 dias após a cirurgia. Foram estudados 91 pacientes, sendo 42 para o grupo placebo e 49 para o grupo de simbióticos.	O grupo da intervenção com simbióticos apresentou apenas um paciente com infecção de ferida operatória, enquanto o grupo placebo foi diagnosticado nove casos. Fora a diferença relevante em relação a outras complicações infecciosas, quando comparada ao grupo de controle, que houve três casos de abscessos intra-abdominal e quatro casos de pneumonia. Concluiu-se que, o uso de simbióticos reduziu de forma significativa as taxas de infecção pós-cirúrgicas.
	Avaliou a administração de probióticos no pré-operatório e a sua capacidade de alterar a composição da	Ensaio clínico, randomizado e duplo-cego de pacientes com câncer colorretal submetidos à colectomia	O estudo demonstrou que os suplementos probióticos foram capazes de alterar efetivamente a

Gao <i>et al.</i> , 2015	microbiota em indivíduos com CCR.	radical, aleatoriamente designados, para fazer o uso de probióticos (<i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> e <i>faecalis</i>) cinco dias antes da cirurgia, três vezes ao dia. Foram estudados um total de 22 pacientes, onde 11 receberam probióticos e 11 receberam placebos.	composição, riqueza e diversidade da microbiota intestinal, e inibir patógenos, aumentando o número de microrganismos benéficos.
Kotzampassi <i>et al.</i> , 2015	Investigou o impacto da preparação de quatro probióticos sobre a morbidade pós-operatória de cirurgia de colón. Avaliou o efeito da alimentação com suplementos probióticos na expressão dos genes que regulam a produção de citocinas.	Estudo randomizado duplo-cego, controlado por grupo placebo, realizado em 164 pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal. O placebo e o suplemento probiótico foram administrados 1 dia antes da cirurgia e continuando durante 15 dias após intervenção cirúrgica.	A ingestão da formulação probiótica causou significativa diminuição do risco de complicações pós-cirúrgicas como, ventilação mecânica, infecções e fuga anastomótica.
Lee <i>et al.</i> , 2014	Avaliar os efeitos do uso de 12 semanas de probióticos em pacientes com câncer colorretal.	Ensaio duplo-cego, randomizado. Foram estudados 60 pacientes, onde 28 receberam probióticos e 32 receberam placebo, duas vezes ao dia, por 12 semanas.	Os probióticos melhoraram os sintomas intestinais e a qualidade de vida em sobreviventes de CCR.
Liu <i>et al.</i> , 2013	Comparar o efeito do uso de prebióticos e probióticos, no pré e pós-operatório.	Ensaio clínico randomizado, com uma amostra de 100 indivíduos. A 50 pacientes foi administrado probióticos e ao restante do grupo foi administrado placebo. Ambos utilizados por seis dias antes da cirurgia e 10 dias após a cirurgia.	O grupo que fez o uso de probióticos apresentou uma menor taxa de infecção, diminuição da proteína ligada à permeabilidade intestinal, diminuição da febre e taxas de complicações infecciosas pós-operatórias e inibição da proteína quinase.
	Avaliar o estado	Estudo longitudinal, com	Os índices da proteína

<p>Oliveira & Aarestrup, 2012</p>	<p>nutricional e a atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos à utilização de suplemento simbiótico.</p>	<p>9 pacientes com CCR. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional e análise sorológica, uso diário de suplemento simbiótico e à avaliação antropométrica e bioquímica a cada três meses para avaliação da proteína C-reativa (PCR0, antígeno carcinoembrionário e albumina.</p>	<p>C-reativa foram reduzidos a valores menores que 6mg/dL. Com relação ao estado nutricional não houve diferença significativa com o uso de simbióticos.</p>
<p>Polakowski, 2015</p>	<p>Avaliar o impacto da administração de simbióticos no pré-operatório de pacientes submetidos a cirurgias de CCR.</p>	<p>Estudo clínico, prospectivo, randomizado e duplo-cego, foram estudados 73 escolhidos aleatoriamente, onde 36 pertenceram ao grupo do uso de simbióticos e 37 ao grupo controle, o produto foi utilizado por via oral, duas vezes ao dia, no período de 7 dias antes da intervenção cirúrgica, sendo o último dia do uso do produto, um dia anterior a cirurgia.</p>	<p>Não houve diferenças significativas no estado nutricional de ambos os grupos. Foi observado que ambos os grupos apresentaram diminuição significativa no PCR. Ao comparar complicações infecciosas, o grupo de simbióticos apresentou apenas um caso, enquanto o grupo placebo apresentou 10 casos, quanto a complicações não infecciosas apenas o grupo de controle apresentou um caso. O grupo controle demonstrou um maior tempo de internamento. Ocorreram 3 óbitos no grupo placebo e nenhum no grupo simbiótico.</p>
	<p>Avaliar o efeito do consumo de simbióticos em biomarcadores para o câncer de colón.</p>	<p>Estudo duplo-cego randomizado, controlado por grupo placebo e um grupo simbiótico. Foram estudados 37 pacientes com câncer de colón e</p>	<p>Os resultados demonstraram que o uso de simbióticos alterou a flora fecal, aumentando as bifidobactérias e os lactobacilos. Foi</p>

Rafter <i>et al.</i> , 2007		43 pacientes com risco de desenvolver carcinoma de colón, no período de 12 semanas.	observado também a redução da proliferação das células neoplásicas, a capacidade de necrose e aumentou a produção da interferon gama nos pacientes acometidos com câncer, promoveu também uma barreira epitelial e preveniu a secreção de interleucina 2 em pacientes polipectomizados.
Yang <i>et al.</i> , 2016	Avaliou os resultados anti-infecciosos do tratamento probiótico perioperatório em pacientes que foram submetidos à cirurgia de câncer colorretal.	Ensaio clínico randomizado em 60 pacientes sendo eles, 30 no grupo controle e 30 no grupo probiótico que receberam tratamento por 12 dias consecutivos.	No grupo probiótico o primeiro flato e a primeira evacuação melhoraram. A ocorrência de diarreia foi menor no grupo tratado. Não houve diferenças em outras complicações entre os grupos.
Zhang <i>et al.</i> , 2012	Avaliou os efeitos da suplementação probiótica nos perfis da microbiota intestinal pós-operatória, função da barreira intestinal e respostas imunológicas sistêmicas entre pacientes com CCR submetidos a cirurgias eletivas radicais.	Ensaio clínico randomizado, que avaliou 60 pacientes submetidos à ressecção colorretal radical, foram distribuídos aleatoriamente para o tratamento com probióticos pré-operatórios de 3 dias, sendo 30 para o grupo placebo e 30 para o grupo tratado.	Os probióticos minimizaram a ocorrência de complicações pós-cirúrgicas infecciosas com possíveis mecanismos atribuídos à manutenção da microbiota intestinal e restrição da translocação bacteriana do intestino.

Experimentos correlacionam o uso de simbióticos a uma possível alteração das condições físico-químicas do cólon, do metabolismo da microbiota, o aumento da produção de AGCC e elevação dos compostos antitumorais, acarretando assim uma melhor resposta imune e uma alteração fisiológica da microbiota intestinal de forma benéfica. É conhecido que, modulação imunológica a partir de suplementos simbióticos, oferece uma melhora significativa a imunidade do indivíduo, sendo essa

melhora um fator estimulante também no tratamento da neoplasia colorretal (DE MEDEIROS & TAVARES, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Os estudos encontrados apresentam a eficácia da administração dos simbióticos, ressaltando que suas eficácias vão desde a prevenção do CCR até uma otimização do tratamento. Os probióticos quando são administrados em quantidades adequadas, trazem benefícios ao seu hospedeiro. Também conhecidos como bactérias benéficas, equilibram a microbiota intestinal e diminuem o número de bactérias nocivas ao organismo. As espécies mais utilizadas como probióticos são, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, na fermentação temos a *Saccharomyces boulardii* e algumas espécies de *E. coli* são bastante utilizadas (OLIVEIRA *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2016; GAO *et al.*, 2015).

No estudo de GAO *et al.*, (2015), os seus resultados demonstraram aumento na microbiota intestinal após a ingestão de probióticos (*B. longum*, *L. acidophilus* e *faecalis*). Antes do uso destes, foi observado em pacientes com CCR que eles apresentavam uma menor diversidade da microbiota, o que estava associado então ao maior número de patógenos encontrados. O tratamento com probióticos nestes pacientes pode melhorar a abundância da microbiota intestinal, aumentando a diversidade se aproximando do nível de bactérias benéficas de indivíduos saudáveis. Gao e seus colaboradores também encontraram dados que demonstraram que a administração de probióticos é capaz de reduzir significativamente agentes patogênicos (*Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*) em pacientes com câncer colorretal.

O estudo de Rafter (2007), também demonstrou uma melhora da flora fecal, não só em pacientes com CCR, mas também naqueles que apresentavam pólipos. O número de *Clostridium* em pacientes com pólipos teve uma redução significativa. A intervenção com simbióticos diminuiu a proliferação de patógenos colorretais nestes pacientes.

Segundo Oliveira & Aarestrup (2012), a ação de simbióticos pode ser favorecida pela adaptação das cepas probióticas ao substrato prebiótico. O consumo desses imunomoduladores, sejam eles isolados ou conjugados, potencializam os efeitos benéficos. Já Elmunzer *et al.*, (2012) afirmam que, segundo alguns estudos que abordam a habilidade de modificação da microbiota intestinal pelos lactobacilos

e bifidobactérias, e a sua capacidade de reduzir o risco de câncer, por suas possíveis influências na redução das enzimas β -glicuronidase e nitroreductase, produzidas por bactérias patogênicas. A diminuição dessas enzimas leva à hidrólise de compostos carcinogênicos. Percebe-se com todos os achados até agora relatam a importância do uso desses suplementos simbióticos na prevenção do CCR (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012).

O estado nutricional dos pacientes acometidos com CCR deve ser levado em consideração, já que estes pacientes são submetidos a tratamentos com efeitos colaterais severos, a exemplo da quimioterapia, que em alguns casos apresentam diarreia, náuseas e vômitos. Sendo assim de suma importância o acompanhamento do estadiamento nutricional desses pacientes. A obesidade ainda é um dos principais fatores de risco para a carcinogênese, sendo associada a um maior risco de adenoma colorretal avançado, importante precursor do câncer (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012).

Em um estudo realizado com 100 pacientes com CCR submetidos à cirurgia relatou que, mais da metade da população apresentou perda ponderal, sendo 47% grave. Este elevado percentual de perda ponderal está relacionado com os percentuais igualmente altos do excesso de peso e eutrofia. Constatando que, no momento anterior ao diagnóstico, estes pacientes encontravam excessivamente acima do peso ideal, o que condiz que a obesidade é cada vez mais incidente entre indivíduos acometidos com neoplasia colorretal e reconhecido também como um fator de risco para o câncer (MACINNUS *et al.*, 2006; OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012).

Segundo Oliveira & Aarestrup (2012), pacientes com CCR submetidos à suplementação com simbióticos, classificados com sobrepeso ou obesos pelo IMC, apresentaram desnutrição leve a moderada pelas medidas de dobra cutânea tricípital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB), demonstrando perda de massa muscular e tecido adiposo característica de caquexia. Quanto à avaliação pelo IMC, alguns pacientes apresentaram melhoras nesse índice.

Vale ressaltar que diferenças no fenótipo do tumor ou o genótipo do hospedeiro podem influenciar o desenvolvimento da caquexia, que tem por sua principal característica a perda de peso, que é decorrente da redução na ingestão alimentar,

aumento no gasto energético ou ambos. Esse déficit no estado nutricional está associado ao aumento no tempo de internamento e na mortalidade, já que a perda de massa muscular está diretamente relacionada ao aumento de comorbidades como, redução da imunidade, aumento de infecções, prejuízos no processo de cicatrização, fraqueza muscular, pneumonia e em casos mais graves a morte, resultando assim numa piora da qualidade de vida do paciente (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012).

Lee *et al.*, (2014), estudaram o efeito da suplementação com probióticos na qualidade de vida de sobreviventes de CCR. Encontraram dados que sugeriram que apesar de não obterem conclusões almejadas, o uso de probióticos é responsável pela melhoria da microbiota intestinal e possuem propriedades anti-inflamatórias que podem ser utilizadas na recuperação do paciente com câncer colorretal, otimizando não só o tratamento, como também a sua qualidade de vida e saúde mental. Lee e seus colaboradores ressaltam a necessidade de estudos em grande escala, com mais atenção à rotina alimentar e estado nutricional do paciente, assim como análise fecal para ampliar os dados sobre a relação de suplementos probióticos e qualidade de vida nesses pacientes.

Outro marcador importante nos diagnósticos de estado nutricional é a avaliação bioquímica, ela contribui no diagnóstico da desnutrição energética e proteica, o que permite a correção destes problemas ainda em seus estágios iniciais promovendo um desfecho clínico favorável. O valor da albumina sérica é o principal teste utilizado em hospitais de órgãos públicos por apresentar um custo reduzido e por ser um marcador da concentração de proteínas de síntese hepática, sendo indicador de desnutrição energético-proteica. Oliveira & Aarestrup (2012) em seu estudo observaram que, os pacientes submetidos ao uso de simbióticos mantiveram sua albumina sérica com valores superiores a 3,5g/dL, durante o período do estudo, indicando que esses pacientes estavam em estado nutricional adequados.

Com relação à atividade inflamatória é considerada a proteína C-reativa (PCR) em pacientes com câncer colorretal. A PCR é uma proteína positiva de fase aguda, que indica a gravidade da inflamação de doenças. A concentração dessa proteína é associada com as atividades de citocinas inflamatórias, como IL-1 e IL-6, que estão atribuídas pela menor síntese de proteínas negativas de fase aguda. Segundo

Oliveira & Aarestrup (2012), alguns estudos demonstram que o nível sérico da PCR acima de 10mg/L, em pacientes com neoplasia colorretal, é considerada como um fator independente de pior prognóstico.

No estudo de Oliveira (2012) os pacientes que fizeram o uso de suplementos simbióticos demonstraram uma redução significativa da PCR sérica quando comparados ao grupo controle (média de $\pm 8,3$ mg/L). Ao analisar os estudos realizados por POLAKOWISKI (2015), também pôde se observar uma redução da PCR sérica, confirmado esses dados que sugerem benefício no uso de simbióticos na redução da PCR. A utilização da razão PCR/albumina como indicador do estado inflamatório e risco nutricional do paciente grave tem sido uma promissora proposta como protocolo para avaliação nutricional a ser usado por nutricionistas (OLIVEIRA & AARESTRUP, 2012).

É de extremo interesse que o estado nutricional do paciente com câncer seja mantido na normalidade, visto que pacientes que são submetidos a cirurgias com intenção de tratar o câncer estão mais suscetíveis às infecções pós-cirúrgicas devido à sua baixa imunidade e o estado nutricional em que o indivíduo se encontra irá influenciar diretamente na sua recuperação. Uma vez que as principais complicações após a cirurgia podem ser infecciosas, incluído a infecção de ferida operatória, abscessos abdominais, pneumonia, infecção do trato urinário, bacteremia, sepse, fuga anastomótica, sangramentos, falência respiratória, insuficiência cardíaca, falência renal, disfunção hepática, além de fístulas (POLAKOWISKI, 2015).

De acordo com Yang *et al.*, (2016), fatores endógenos e exógenos podem ter relação com as causas de infecções pós-cirúrgicas. Dentre a principal delas, a translocação bacteriana, que está estritamente associada à disbiose intestinal nesses pacientes que por sua vez fazem a utilização exacerbada de medicamentos, maioria deles antibióticos e quimioterapia. O uso excessivo de medicamentos por pacientes acometidos por câncer influencia diretamente na microbiota intestinal, já que acarretam em problemas diarreicos provocados pela alteração das bactérias intestinais. Outro principal fator associado as complicações é a redução da barreira imunológica intestinal, o aumento da permeabilidade intestinal e as modificações na estrutura do seu epitélio levam ao aumento de antígenos no local e acarretam em vários tipos de inflamações (POLAKOWISKI, 2015).

Ao analisar o estudo de Liu *et al.*, (2011), verificou-se que o tratamento com probióticos reduziu o risco de infecção e melhorou a barreira intestinal. No grupo tratado também foi possível observar uma menor incidência pós-operatória de translocação bacteriana em comparação ao grupo controle. O uso de probióticos modulou de maneira positiva a flora fecal, aumentando o número de bactérias benéficas, incluindo as bifidobactérias e lactobacilos. Não houve problemas de fuga anastomótica, fístulas ou hemorragia nos pacientes estudados. A incidência de infecções no grupo probiótico foi de 14% e no grupo controle de 46%, validando o uso dos probióticos na prevenção de complicações pós-cirúrgicas em pacientes com CCR.

Zhang *et al.*, (2012) corroboram com Liu e seus colaboradores, ao afirmarem que em relação às infecções pós-cirúrgicas e outras complicações, o grupo tratado com probióticos apresentou uma menor incidência quando comparado ao grupo placebo. Concluíram também que, a utilização de prebióticos no pré-operatório pode ser benéfica ao paciente na sua recuperação, por apresentarem a diminuição da translocação bacteriana no intestino e uma manutenção da microbiota intestinal, juntamente com a melhora da imunidade.

O estudo realizado por POLAKOWSKI (2015) sugeriu também que em pacientes submetidos ao uso de simbióticos no período pré-operatório não foram observadas complicações não infecciosas, além de este mesmo grupo apresentar uma redução no tempo do uso de antibióticos ($1,42 \pm 0,5$ dias) se comparado ao grupo placebo ($3,47 \pm 4,3$ dias) ($p < 0,05$). Os pacientes do grupo tratado também apresentaram um menor intervalo de dias de internamento.

Kotzampassi *et al.*, (2015) obtiveram resultados que confirmam os achados de Zhang, Liu e Polakowisk. O estudo realizado por Kotzampassi e seus colaboradores foi encerrado antes mesmo de se obter uma análise mais profunda, devido aos sinais da eficácia da formulação dos probióticos serem mais positivos que o esperado. Houve uma diminuição significativa de todas as infecções e complicações pós-operatórias (pneumonia e vazamento de anastomose), o tempo de internamento hospitalar também foi reduzido. Os resultados demonstraram que a combinação de quatro probióticos (*L. acidophilus* LA-5, *L. plantarum*, *B. lactis* BB-12 e *S.bouardii*) um dia antes da intervenção cirúrgica e sua administração nos primeiros quinze dias

após a intervenção, foi necessária para entender que a modulação de probióticos pode vir a controlar a produção de citocinas inflamatórias.

Diretamente ligadas não só às complicações pós-cirúrgicas, as citocinas inflamatórias, principalmente IL-1, IL-6 e TNF-alfa (Fator de Necrose Tumoral alfa), que são mediadores primários da ativação imunológica e que têm entre seus efeitos o aumento da expressão de enzimas que degradam a matriz celular, induzindo a síntese da inflamação, podendo levar à carcinogênese (POLAKOWSKI, 2015).

Segundo Polakowski (2015), elevação da interleucina 6 é observada em resposta ao trauma e cirurgias. Quando em traumas a sua elevação é proporcional aos danos de tecido e demonstram uma relação com o aumento da mortalidade hospitalar, sendo ela a citocina mais identificada em complicações pós-operatórias.

O mecanismo de ação de simbióticos pode estar associado com a prevenção de translocação do intestino ou até mesmo com a modulação inata à resposta imune. Em sua pesquisa, Polakowski (2015) encontrou resultados que apresentaram redução significativa de IL-6 sérica no grupo tratado com suplemento simbiótico, quando comparado ao grupo controle. Rafter *et al.*, (2007), também confirmaram em seu estudo que o consumo de simbióticos evitou o aumento de IL-2. Kotzampassi *et al.*, (2015), corroboram os achados por Polakowski e Rafter, onde o grupo que recebeu simbiótico apresentou redução significativa dos níveis de IL-6, mesmo após a intervenção cirúrgica.

O uso de simbióticos é estimulante da barreira imunológica, atuando de maneira específica, quanto inespecífica, e que o seu consumo em um ou mais espécies de uma vez, a resposta imune pode ser otimizada. Flesch *et al.* (2017), no decorrer de seu estudo notou que a utilização de simbióticos reduz não apenas infecções remotas, mas também podem prevenir infecções pós-operatórias.

Quanto à prevenção do CCR, estudos sugerem que laticínios fermentados seriam capazes de promover proteção contra atividades tumorais, por meio de três mecanismos. O primeiro mecanismo relacionado a capacidade dos probióticos de inibir bactérias responsáveis pela conversão de substâncias pré-carcinogênicas em carcinogênicas. O segundo mecanismo, relaciona o uso de probióticos a inibição direta de células tumorais e o último mecanismo consiste que algumas bactérias da

microbiota intestinal se têm mostrado capazes de ligação e/ou inativação carcinogênica (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Já outros estudos sugerem vários mecanismos de ação, dos quais iremos citar o estímulo da resposta imune do hospedeiro (onde ocorre o aumento da atividade fagocitária, a síntese de IgA e a ativação dos linfócitos T e B), a degradação de compostos com potencial carcinogênico, alterações qualitativas e quantitativas da microflora intestinal, a produção de antimutagênicos no cólon (butirato), alteração da atividade do metabolismo da microflora intestinal, alteração físico-química do cólon com diminuição do pH e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Diante disso podemos apontar que os prebióticos, probióticos ou sua conjugação, os simbióticos exercem grande impacto na modulação da saúde intestinal, tornando-os uma potente estratégia terapêutica em pacientes acometidos com CCR. Os dados são promissores e as evidências mostram que a ingestão de simbióticos tem efeito imunomodulador da microbiota intestinal, influenciando as complicações do câncer devido à secreção ou supressão de mediadores inflamatórios e imunológicos, entretanto a realização de mais estudos deve ser realizada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No âmbito da nutrição, o uso de dietas imunomoduladoras vem apresentado dados promissores na intenção de diminuir os efeitos catabólicos nos pacientes, uma vez que os tratamentos utilizados para combater o CCR podem suprimir o estado nutricional desses indivíduos, podendo causar um mau prognóstico. Neste contexto, o uso dos prebióticos, probióticos e/ou a junção deles, os simbióticos representam uma nova opção terapêutica.

Segundo dados obtidos nessa pesquisa a utilização de simbióticos mostrou-se uma eficaz opção terapêutica dietética como coadjuvante no tratamento do câncer colorretal, auxiliando a manutenção do estado nutricional dos pacientes, reduzindo as complicações pós-cirúrgicas, melhorando a qualidade da microflora intestinal e na prevenção do CCR.

Apesar dos dados obtidos, é imprescindível a realização e desenvolvimento de novas pesquisas e estudos clínicos, para que se obtenham resultados mais sólidos a respeito deste tema.

6. REFERÊNCIAS

ANDRADE, Gisela da Silva. **Papel da Microbiota nas doenças digestivas**. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2015.

DE ALMEIDA, Carolina Vieira; DE CAMARGO, Marcela Rodrigues; RUSSO, Edda; AMEDEI, Amedeo. Papel da dieta e da microbiota intestinal na imunomodulação do câncer colorretal. **World Journal of Gastroenterology**, 2019;25 (2):151-162.

DE MEDEIROS, Kaylanne Marcelino Gomes; TAVARES, Renata Leite. Probióticos como coadjuvante na prevenção e/ou no tratamento do câncer colorretal. **Revista Diálogos em Saúde**, v. 1, n.2, 2018.

DELIA, P; SANSOTTA, G; DONATO, V; FROSINA, P; MESSINA, G; DE RENZIS, C; FAMULARO, G. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n. 6, p. 912, 2007.

DENIPOTE, Fabiana Gouveia; TRINDADE, Erasmo Benício Santos de Moraes; BURINI, Roberto Carlos. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.47, n.1, p. 93-98, 2010.

ELMUNZER, B. J., HAYWARD, R. A., SCHOENFELD, P. S., SAINI, S. D., DESHPAND, A., & WALJEE, A. K. Effect of flexible sigmoidoscopy- based screening on incidence and mortality of colorectal câncer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos Medicine*, 9(1), 1001-1013, 2012.

FLESCHE, Aline Taborda; TONIAL, Stael T; CONTU, Paulo de Carvalho; DAMIN, Daniel C. A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal reduz a incidência a infecções pós-operatórias: ensaio clínico randomizado

duplo-cego. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 6, p 567-573, 2017.

GAO, Zhiguang; GUO Bomin; GAO, Renyuan; ZHU, Quingchao; WU, Wen; QUIN, Huanlong. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients whit colorectal cancer. *Mod Med Rep*. 2015;1294:6119-27.

GAMALLAT, Y; MEYIAH, A; KUUGBEE, E D; HAGO, A M; CHIWALA, G; AWADASSEID, A; XIN, Y. *Lactobacillus rhamnosus* induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 83, p. 536-541, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JACOBY, Jéssica Tamara; GUZZON, Simone; ROESCH, Luiz Fernando Wurdning; MENDES, Roberta Hack. Uso de pré, pró e simbióticos como coadjuvantes no tratamento do câncer colorretal. **Clinical & Biomedical Research**, v.37, n. 3, 2017.

KOTZAMPASSI, Katerina; STAVROU, George; DAMORAKI, Georgia; GEORGITSI, Marianna; BASDANIS, Geroge; TSAOUSI, Georgia; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J. A four probiotics regimen reduces postoperative complications after colorectal surgery: **A randomized, double-blind, placebo-controlled study**. *World J Surg*. 2015;39911:2776-83.

LEE, Jee Yon; CHU, Sang-Hui; JEON, Justin Y; LEE, Mi-Kyung; PARK, Ji-Hye; LEE, Duk-Chul; LEE, Ji-Won; KIM, Nam-Kyu. Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal câncer survivors: **A double-blind, randomized, placebo-controlled trial**. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1126-32.

LIU, Z; QIN, H; YANG, Z; XIA, Y; LIU, W; YANG, J; JIANG, Y; ZHANG, H; YANG, Z; WANG, Y; ZHENG, Q. Randomised clinical trial: nthe effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal câncer surgery – a double-blind study. *Aliment Phamacol Ther.* 2011 Jan;33(1):50-63.

MACINNIS RJ; ENGLISH DR; HAYDON AM; HOPPER JL; GERTIG DM; GILES GG. Body size and composition and risk of rectal cancer. *Cancer Causes Control*, 2006; 17(10): 1291-1297.

MAHAN, L Kathleen; ESCOTT-STUMP, Sylvia; RAYMOND, Janice L. **Alimentos nutrição e dietoterapia.** 13^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

MARQUES, Cristiana de Lima Tavares de Queiroz; BARRETO, Camila Limeira; DE MORAES, Vera Lúcia Lins; LIMA JR., Nildevande. **Oncologia:** Uma abordagem multidisciplinar. Recife: Carpe Diem Edições e Produções Ltda, 2015.

OLIVEIRA, Ana Livia. O papel dos simbióticos na prevenção, tratamento e modulação da resposta inflamatória em pacientes com carcinoma colorretal. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 4, p. 23-31, 2009.

OLIVEIRA, Ana Livia; AARESTRUP, Fernando Monteiro. Avaliação nutricional e atividade inflamatória sistêmica de pacientes com câncer colorretal submetidos à suplementação com simbiótico. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 25, n. 4, p. 147-153, 2012.

Oliveira, A. L. O papel dos simbióticos na prevenção, tratamento e modulação da resposta inflamatória em pacientes com carcinoma colorretal. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*, 1(4), 23-31, 2019.

OLIVEIRA, Iara Katryne Fonsêca; PEREIRA, Maria Devany; AIRES, Isabel Oliveira; Lima, Carlos Henrique Ribeiro; TEXEIRA; Nayra do Socorro Caldas Carvalho de Almeida. Probióticos, simbióticos e sua relação com câncer colorretal. *Res., Soc. Dev.* 2019; 8(11):e158111447.

POLAKOWISKI, Camila Brandão. Impacto do uso de simbióticos no pré-operatório de cirurgia por câncer colorretal. Dissertação (mestrado em Segurança Alimentar e Nutricional) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

RAFTER, Joseph; BENETT, Michael; CADERNI, Giovanna; CLUNE, Yvonne; HUGHES, Roisin; KARLSSON, Pernilla C; KLINDER, Annet; O'RIORDAN, Micheal; O'SULLIVAN, Gerald C; POOL-ZOBEL, Beatrice; RECHKEMMER, Gerhard; ROLLER, Monika; ROWLAND, Ian; SALVADORI, Maddalena; THIJS, Herbert; LOO, Jan Van; WATZL, Bernhard; COLLINS, John K. Dietary synbiotics reduce câncer risk factors in polypectomized and colon câncer patients. *Am J Clin Nutr* 2007;85(92):488-496.

SALMINEN, E; ELOMAA, I; MINKKINEN, J; VAPAATALO, H; SALMINEN, S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. **Clinical Radiology**. 39, n. 4, p. 435-437, 1988.

STÜRMER, Elisandra Salete; CASASOLA, Samuel; GALL, Maristela Comoretto; GALL, Magda Comoretto. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 27, n. 4, p. 264-272, 2012.

YANG, Yongzhi; XIA, Yang; CHEN, Hongqi; HONG, Leiming; FENG, Junlan; YANG, Jun; YANG, Zhe; SHI, Chenzhang; WU, Wen; GAO, Renyuan; WEI, Qing; QIN, Huanlong; MA, Yanlei. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer short- term outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget*, vol.7, n. 7, China- jan.2016.

ZHANG, J W; DU, P; GAO, J; YANG, B R; FANG, W J; YING, C M. Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer. *AM J Med Sci*. 2012;343(30):199-205.

