



ARTIGO DE REVISÃO

A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE CÓLON**THE INFLUENCE OF THE INTESTINAL MICROBIOTIC IN PREVENTION OF COLON CANCER**Priscilla Lima Maia¹Bárbara de Cerqueira Fiorio²Francisco Regis da Silva³**RESUMO**

Atualmente, sabe-se que a qualidade de vida está intrinsecamente relacionada com a dieta e com as atividades diárias dos indivíduos. Esses hábitos são de grande relevância para a prevenção de doenças, entre elas, o câncer de cólon, doença muito comum na atualidade. O papel da microbiota intestinal, em particular, das bactérias colônicas, vem sendo bastante discutida na etiologia do câncer de cólon. Diversos estudos apontam a importância em manter o equilíbrio da microbiota, visto que esta influencia diretamente sobre fatores microbiológicos, imunológicos e bioquímicos do hospedeiro. Os alimentos funcionais, entre eles, os probióticos e os prebióticos, ou ainda conjuntamente, os simbióticos, podem assegurar o equilíbrio dessa microbiota evitando o crescimento excessivo de microorganismos patogênicos e a produção de substâncias carcinogênicas. Os especialistas apontam que a microbiota intestinal apresenta ainda papel relevante no tratamento desta patologia, porém mais estudos devem ser avaliados.

Palavras-chave: Câncer de cólon. Microbiota intestinal. Probióticos. Prebióticos.

ABSTRACT

Currently, it is known that quality of life is intrinsically related to diet and daily activities of individuals. These habits are relevant for the prevention of diseases, including, colon cancer, a very common disease nowadays. The role of the intestinal microbiota, especially, the colonic bacteria, has been extensively discussed in the etiology of colon cancer. Several studies point to the importance of maintaining the balance of the intestinal microbiota, since this directly influences on microbiological, biochemical and immunological host factors. Functional foods, like probiotics and prebiotics, or together, symbiotics, can ensure the balance of this microbiota preventing the overgrowth of pathogenic microorganisms and the production of carcinogens. The experts pointed out that the intestinal microbiota also presents important role in the treatment of this pathology, although, further studies should be evaluated.

Keywords: Colon cancer. Intestinal microbiota. Probiotics. Prebiotics.

¹Nutricionista. Especialização em Residência Multiprofissional em Cancerologia pela Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE).

²Nutricionista do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE), *Campus Caucaia*. Mestre em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (UECE); Doutoranda em Ciências Morfofuncionais pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

³Nutricionista. Mestrando em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará (UECE); Especializando em Saúde Pública pela Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE).



1. INTRODUÇÃO

O perfil de doenças observadas atualmente, principalmente nos países desenvolvidos, apresenta-se diferente dos males de décadas passadas, em que as doenças infecciosas eram as mais comuns. Nota-se agora, um número crescente de enfermidades alérgicas, autoimunes, inflamatórias e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), fenômeno causado pelas mudanças de hábitos da sociedade ocidental ^(1,2).

Dentre as principais doenças causadas por essas mudanças está o câncer, doença que apresenta crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Os mais frequentes tipos de câncer são o de pulmão, o de mama e o de cólon. Os fatores de risco dessas neoplasias podem ser tanto internos, como a pré-disposição genética e a incapacidade da defesa imunológica, quanto externos, como hábitos alimentares, estilo de vida e o meio ocupacional. A maioria dos casos de câncer, cerca de 80%, está relacionada ao meio ambiente (ocupacional, de consumo, social e cultural) ⁽³⁾.

No Brasil, segundo pesquisas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2010, o número de mortes ocasionadas por essa doença foi 13.344, o que indica o quanto importante é verificar seus métodos de prevenção e tratamento ⁽³⁾.

As formas de tratamento dessa doença se associam ainda a uma série de complicações e riscos; portanto, prevenir o surgimento dessa patologia é a melhor escolha. Dessa forma, manter o equilíbrio quantitativo e qualitativo da microbiota intestinal é tido como uma ótima opção preventiva e terapêutica. Para tanto, a ingestão de probióticos e prebióticos ou a combinação dos dois, simbióticos, representa uma medida positiva ⁽⁴⁾.

Desse modo, objetiva-se com esta revisão discutir o funcionamento da microbiota intestinal e avaliar o efeito desta sobre a prevenção do câncer de cólon, buscando ainda refletir a importância dos probióticos e prebióticos neste processo.

2. METODOLOGIA

Metodologicamente, o presente estudo consiste em uma revisão do conhecimento disponível na literatura, onde foi realizada uma busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados. Para essa análise foi utilizada a base de dados *Pubmed*, *Medline*, *Scielo* e *Lilacs*. Os termos utilizados na busca foram: microbiota, prevenção, câncer de cólon, probióticos e seus respectivos correspondentes na língua inglesa.



Os artigos selecionados foram os publicados entre os anos de 2004 a 2013, escritos em português, inglês ou espanhol. Excluíram-se os artigos que não estavam com texto disponível na íntegra, visto que esse fato dificultava e/ou impossibilitava a extração de informações relevantes para a investigação dos fatores e desfecho estudados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Funções da microbiota intestinal humana

O sistema gastrointestinal é o segundo maior sistema do corpo depois do aparelho respiratório e constitui indispensável proteção ao organismo contra o meio externo ⁽⁵⁾. Dentre suas principais funções estão o reconhecimento, seleção, regulação e absorção dos nutrientes de que o corpo necessita. Além disso, glândulas tubulares, presentes ao longo do trato gastrointestinal (TGI), se responsabilizam pela secreção de alguns produtos intestinais e, associados aos linfócitos intraepiteliais, participam da defesa imune sistêmica. Dessa forma, as secreções do trato gastrointestinal (saliva, muco, ácido gástrico e enzimas digestivas) não só promovem a digestão, mas também defendem o organismo contra microrganismos presentes nos alimentos ⁽⁶⁾.

O intestino é um órgão funcionalmente ativo que exerce importantes funções no organismo. Ao conjunto de bactérias que habitam esse ambiente atribui-se a denominação de microbiota intestinal. Do estômago para o cólon, a concentração de microrganismos aumenta, formando uma microbiota de aproximadamente 100 trilhões de bactérias; destas, cerca de 500 espécies diferentes, se localizam no intestino grosso ⁽⁷⁾. Quando adultas e estáveis, as colônias que habitam este sistema são compostas por espécies autóctones (membros permanentes) e alóctones (membros transitórios adquiridos do meio externo) ⁽⁸⁾. Dessa forma, o intestino define-se como uma estrutura complexa, composta principalmente por três constituintes que estão sempre em contato e se relacionam entre si: as células intestinais, os nutrientes e a microbiota ⁽⁹⁾.

As comunidades bacterianas tornam-se estáveis no corpo humano, após passarem por etapas de desenvolvimento e adaptação aos seus ambientes. A microbiota intestinal pode sofrer alterações de acordo com os padrões alimentares, com a hospitalização e o tratamento com antibióticos ⁽¹⁰⁾.



Dentre as relações desempenhadas pela microbiota humana no indivíduo, pode-se citar o mutualismo, quando o hospedeiro é protegido contra invasores e este produz nutrientes essenciais no desenvolvimento do sistema imunológico; o comensalismo, quando não há detecção de benefício ou malefício; e o oportunismo, quando doenças são causadas. Dessa forma, apesar de a maioria dos componentes da microbiota normal ser inofensiva a indivíduos saudáveis e constituir um dos mecanismos de defesa contra enfermidades, esta constitui ainda um reservatório de bactérias potencialmente patogênicas⁽¹¹⁾.

Este microambiente intestinal é formado por uma variedade de bactérias anaeróbicas, que geralmente são dos gêneros: *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Ruminococcus* spp. Nesta composição, encontram-se as bifidobactérias, como a *Bifidobacterium bifidum*, e os lactobacilos, como o *Lactobacillus casei*, consideradas benéficas ou probióticas; entretanto, bactérias como a *Escherichia coli* e o *Clostridium perfringens*, por exemplo, apesar de compor o microambiente intestinal são consideradas patogênicas, quando em desequilíbrio colônico. As primeiras realizam atividades biológicas positivas no corpo, logo, são alvos comuns das intervenções dietéticas, já que certos componentes alimentares são alguns dos fatores que mais influenciam o crescimento e equilíbrio dessa microbiota^(6,10).

O número de bactérias e suas espécies que constituem o trato gastrointestinal podem ter sua composição alterada por mudanças na temperatura, no pH, na água, na oxigenação, no sistema imunológico e pelo tempo de retenção do conteúdo intestinal em determinado segmento do sistema. Se o fluxo for rápido, como no intestino delgado proximal, observa-se número reduzido quando comparado com todo o sistema digestivo. Já se o pH estiver relativamente neutro e a retenção de conteúdo se prolongar, como no intestino grosso, por exemplo, o desenvolvimento de comunidades microbianas complexas e distintas será favorecido. De início, quando espaço e nutrientes não estão limitados, as bactérias com as maiores taxas de crescimento predominam. No entanto, se as populações bacterianas aumentam e a oferta de nutrientes é diminuída, o trato intestinal torna-se ocupado por espécies mais especializadas e a complexidade da microbiota aumenta⁽¹¹⁾.

A microbiota normal, ao sofrer distúrbios, pode trazer sérios prejuízos, como a multiplicação de microrganismos patogênicos causadores de doenças. Isso pode ser prevenido com a ingestão de probióticos, que são capazes de controlar a multiplicação dessas bactérias



indesejáveis, por isso, as espécies de bactérias residentes no intestino devem sempre se manter em equilíbrio para funcionarem como barreira efetiva contra organismos patogênicos e oportunistas⁽⁷⁾.

Ainda para manter o equilíbrio dessas populações benéficas, alguns fatores são importantes, como: competição por nutrientes e espaço, inibição de um grupo por meio dos produtos metabólicos de outro, além de predação e parasitismo bacteriano⁽⁸⁾. Santos⁽¹⁰⁾ cita ainda que o equilíbrio é mantido devido à convivência dinâmica dos seres humanos com os microrganismos, relação esta reforçada constantemente através de mecanismos como a exclusão imunológica, a eliminação de caráter imune e a regulação imune; sendo o primeiro deles a supressão do número de células viáveis por meio da produção de compostos com atividade antimicrobiana, a competição por nutrientes e a competição por sítios de adesão. O segundo desses mecanismos seria a alteração do metabolismo microbiano, por meio do aumento ou da diminuição da atividade enzimática. O terceiro seria o estímulo da imunidade do hospedeiro, através do aumento dos níveis de anticorpos e o aumento da atividade dos macrófagos.

A interação entre os microrganismos e o hospedeiro pode influenciar de forma benéfica a saúde humana, pois as bactérias componentes da microbiota intestinal podem exercer funções antibacterianas, imunomoduladoras e metabólico-nutricionais^(7,12).

A função antibacteriana tem a capacidade de impedir ou reduzir a colonização e multiplicação de microrganismos exógenos patogênicos que penetrem no ecossistema digestivo. Entre outros fatores, isso ocorre porque as bactérias chamadas autóctones são capazes de desenvolver essa proteção ecológica ocupando os sítios de adesão celulares da mucosa. Elas podem ainda atuar competindo por alimentos, produzindo substâncias restritivas ao crescimento de bactérias alóctones e substâncias com ação antimicrobiana⁽¹²⁾.

A imunomodulação permite resposta das defesas imunológicas locais e sistêmicas do hospedeiro a uma tentativa de agressão por microrganismos patogênicos. Esse benefício acontece porque a microbiota interage com as células epiteliais intestinais e provoca uma resposta constante do sistema imunológico^(7,12).

As funções metabólico-nutricionais consistem no oferecimento de fontes energéticas e de vitaminas, além da participação na fisiologia digestiva do hospedeiro^(7,12).

3.2 Efeitos benéficos dos alimentos funcionais sobre a microbiota intestinal



Os probióticos e prebióticos fazem parte dos chamados alimentos funcionais, isto é, alimentos que contribuem para uma nutrição básica e satisfatória, oferecendo benefícios à saúde, como o equilíbrio bacteriano intestinal, auxílio na digestão e aumento da absorção de vitaminas e minerais ^(13,14). Os prebióticos podem ser conceituados como todo ingrediente alimentar não digerível que afeta de maneira benéfica o organismo por estimular o crescimento e/ou atividade da microbiota do cólon, fazendo prevalecer as colônias benéficas. Os alimentos resultantes de combinações de culturas probióticas com ingredientes prebióticos são denominados simbióticos ⁽⁴⁾.

A maior parte dos alimentos funcionais probióticos consumidos contém as bactérias ácido-láticas (BAL`s), encontradas em produtos como leites fermentados, suco de frutas, vinhos e salsichas ⁽¹⁵⁾. As leveduras, também são utilizadas, estas além de ter alto valor nutritivo, modulam ainda beneficemente os distúrbios do ecossistema gastrointestinal ⁽¹⁶⁾.

Várias pesquisas revelam os efeitos benéficos trazidos pela ingestão de probióticos, como o alívio dos sintomas causados pela intolerância à lactose, o tratamento de diarreias, a redução do colesterol sérico, o aumento da resposta imune, os efeitos anticarcinogênicos, entre outros ⁽⁸⁾.

Componentes dietéticos prebióticos como os frutooligossacarídeos (FOS) e a inulina, por exemplo, são bastante positivos para o organismo. Sua fermentação colônica produz ácidos graxos de cadeia curta, como o propionato, o butirato e o acetato, que são importantes para o intestino, pois diminuem o pH do cólon. Esses componentes estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas no trato intestinal, principalmente as bifidobactérias e os lactobacilos, e ao mesmo tempo, são capazes de suprimir a atividade das bactérias patogênicas, como a *Escherichia coli*, o *Streptococcus faecales*, o *Clostridium perfringens* e outras ⁽⁶⁾.

Além do valor nutricional beneficiado pelos simbióticos, o caráter imunológico também é favorecido pelo uso desses produtos. Qualquer perturbação à barreira imunológica intestinal, desencadeada por antígenos dietéticos, microrganismos patogênicos, agentes químicos ou radiações; conduz a um aumento da permeabilidade intestinal e a alterações estruturais no epitélio, as quais podem ocasionar aumento do fluxo de antígenos e provocar diversos tipos de inflamações. O uso dos agentes probióticos e prebióticos apresentam



potencial para contribuir positivamente nestas situações, não só no tratamento, mas também na prevenção de tais alterações, porém, novos estudos devem ser realizados ⁽¹⁷⁾.

O desequilíbrio entre as bactérias benéficas e patogênicas da microbiota intestinal é denominado disbiose intestinal ⁽¹⁾.

3.3 Disbiose intestinal como precursora de doenças

A disbiose interfere profundamente na integridade do intestino. Sua característica principal é a disfunção colônica, por meio da qual ocorre o predomínio das bactérias patogênicas em detrimento das benéficas ⁽¹⁸⁾.

Dentre os fatores que possivelmente podem ser atribuídos às causas destas alterações no intestino estão: o uso indiscriminado de antibióticos, que destroem tanto bactérias úteis como nocivas; o uso de anti-inflamatórios hormonais e não hormonais; o abuso de laxantes; o consumo excessivo de alimentos processados em detrimento de alimentos crus; a excessiva exposição a toxinas ambientais; as doenças consumptivas como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS); as disfunções hepatopancreáticas; o estresse e a diverticulose. São levados também em consideração fatores como a idade, o tempo de trânsito intestinal e pH intestinal, a disponibilidade de material fermentável, o estado imunológico do hospedeiro e a má digestão ⁽¹⁾.

A proliferação de patógenos pode ter como consequência a infecção bacteriana que leva à diarreia, inflamação da mucosa, síntese de promotores de neoplasias, como as nitrosaminas e destruição da mucosa intestinal, levando a hipersensibilidade, ativando, deste modo, o sistema imunológico, além de produção e ativação de carcinógenos no conteúdo intestinal ⁽¹⁾. A presença da disbiose provoca um desequilíbrio no organismo por via dos seguintes mecanismos: não absorção de vitaminas, causando cansaço; inativação de enzimas digestivas, resultando em prejuízos à digestão e induzindo a fermentação; além da desconjugação de sais biliares, comprometendo a digestão e absorção de lipídeos ⁽¹⁸⁾.

O desenvolvimento do câncer de cólon e sua ligação com a disbiose está começando a ser explorada. Pesquisadores descobriram que os agentes potencialmente carcinogênicos, como: aflatoxinas, corantes de alimentos, nitritos, pesticidas e outros agentes carcinogênicos, presentes em substâncias que não são alimentos, como medicações e tabacos sem fumaça, eram bioativados por sistemas de enzimas das bactérias intestinais. Estas bioativações, que



podem levar ao câncer, são promovidas numa velocidade maior nos sistemas gastrointestinais com populações microbianas desequilibradas ⁽¹⁹⁾. A inflamação crônica, a evasão imune e a supressão imunológica são consideradas os mecanismos pelos quais as bactérias induzem à carcinogênese ⁽²⁰⁾.

3.4 Microbiota intestinal *versus* câncer de cólon

O câncer de cólon ou câncer colorretal (CCR) é uma das principais enfermidades do século XXI, caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. No mundo ocidental, cerca de um milhão de pessoas a cada ano são diagnosticadas com essa doença, morrendo aproximadamente 500 mil pacientes por ano ^(3,21).

O CCR é apontado como a terceira forma de neoplasia mais comum atualmente. No Brasil, segundo pesquisas do INCA, a estimativa para 2012 foi de 30.140 novos casos, sendo 14.180 entre homens e 15.960 entre mulheres ⁽³⁾. A incidência de novos casos ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos tanto em homens quanto em mulheres, mas as possibilidades de desenvolvimento aumentam a partir dos 40 anos. A taxa de sobrevivência em cinco anos é de 55% dependendo do estágio da doença ⁽²⁾.

Primeiramente ocorre a alteração no DNA por meio de um carcinógeno, o que geralmente está precedido pela ativação metabólica de um agente cancerígeno ⁽²²⁾. A maioria dos casos ocorre casualmente e o tipo mais comum é o adenocarcinoma, desenvolvido a partir de células glandulares que revestem a parede do intestino ⁽²³⁾. A instabilidade genômica mostra-se fundamental no desenvolvimento da neoplasia, estando relacionada à reorganização de genes, perda e ganhos de DNA, aneuploidias e perda de heterozigose ⁽²⁴⁾.

O tumor de cólon, comumente, é detectado pela primeira vez pelo crescimento de um pólipó na parte interna do cólon ou do reto ⁽²³⁾. Atualmente já é possível diagnosticá-lo através da verificação de pequenas lesões nas criptas intestinais, chamadas de criptas aberrantes. Estas são estruturas pré-neoplásicas que se desenvolvem mais do que as criptas normais, o que pode ocorrer isoladamente ou em grupos dentro de um único foco ^(25,22).

O crescimento do CCR é definido por uma sequência de eventos, nem sempre bem compreendida. Os processos inflamatórios desenvolvidos no ambiente intestinal são um dos



principais mecanismos que contribuem para a patogenicidade de bactérias. A promoção da ativação de componentes carcinogênicos e a produção de compostos mutagênicos, como os radicais livres, também são contribuintes para a proliferação deste câncer no trato intestinal ⁽⁷⁾.

O tratamento pode ser curativo ou paliativo. O primeiro acontece quando se almeja a remoção completa do tumor primário, órgãos e estruturas localmente comprometidas e de metástases identificadas. O segundo consiste apenas em aliviar ou reduzir os sintomas em vítimas que não tenham condições de cura por ressecção. Esses tratamentos podem ser ou não associados a terapêuticas coadjuvantes, como quimioterapia e radioterapia ⁽²⁶⁾.

Levando em conta o papel inflamatório do CCR sugere-se que o uso de probióticos é muito importante para o tratamento e para a prevenção dessa patologia ⁽²⁷⁾. O efeito dos probióticos sobre a resposta imune é um dos resultados mais estudados por pesquisadores. O estímulo da resposta imune do hospedeiro, a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogênico, alterações qualitativas e/ou quantitativas na microbiota intestinal envolvidas na produção de carcinógenos e de promotores, produção de compostos antitumorígenos ou antimutagênicos no cólon (como o butirato), alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal, alteração das condições físico-químicas do cólon com diminuição do pH e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro, são mecanismos de atuação dos probióticos sugeridos por Rafter ⁽²⁸⁾.

Grande parte das evidências de sistemas *in vitro* e de modelos animais e humanos sugere que os probióticos podem estimular tanto a resposta imune não específica quanto a específica. Acredita-se que esses efeitos sejam mediados por ativação dos macrófagos, por aumento nos níveis de citocinas, por aumento da atividade das células destruidoras naturais (NK - “*natural killer*”) e aumento dos níveis de imunoglobulinas. Merece destaque o fato de que esses efeitos positivos dos probióticos sobre o sistema imunológico ocorrem sem o desencadeamento de uma resposta inflamatória prejudicial ⁽²⁹⁾. Portanto, entende-se a regulação da resposta imune da mucosa pelos probióticos, talvez, como a chave para a manipulação da composição da microbiota e intervenção bem-sucedida em ampla gama de doenças crônicas ⁽³⁰⁾.

Outras evidências sugerem ainda que os probióticos reduzem a resposta inflamatória com diminuição das citocinas, da hipersensibilidade e aumento da atividade fagocitária; alteram a atividade metabólica das bactérias intestinais e reduzem o número de bactérias envolvidas na pró-carcinogênese e na mutagênese ⁽³¹⁾.



Um estudo aponta o importante papel das bactérias colônicas no processo de inflamação patogênica do CCR ⁽³²⁾. As diversas bactérias do intestino produzem diferentes metabólitos que modulam o desenvolvimento normal e funcional do hospedeiro, quando em desequilíbrio, podem gerar compostos prejudiciais como os intermediários do oxigênio reativo. Essas moléculas, que incluem superóxido, peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, oxigênio singleto e o radical hidroxil, provocam o dano oxidativo do DNA celular e aumentam o risco de câncer de cólon ⁽⁷⁾.

A dieta tem sido relatada como importante contribuinte para risco de CCR, já que mais de 75% dos casos são associados a ela. Alguns resultados de estudos epidemiológicos sugerem que o alto consumo de carne vermelha e gordura elevam o risco de desenvolver esta neoplasia se comparados a uma dieta vegetariana ou pobre em gordura ⁽³³⁾. Em humanos, o aumento da entrada de nitrogênio no cólon como resultado do alto consumo de carne aumenta a concentração de amônia fecal, esta é considerada um promotor de carcinogênese, como apontado por Tsujii ⁽³⁴⁾ em seus estudos com roedores.

Alguns pesquisadores acreditam que os microrganismos probióticos seriam capazes de proteger o hospedeiro contra atividades carcinogênicas por meio de três mecanismos principais: a inibição das bactérias responsáveis por converter substâncias pré-carcinogênicas em carcinogênicas; inibição direta de formação de células tumorais; e a capacidade de algumas bactérias da microbiota intestinal de ligação e/ou inativação carcinogênica ⁽⁷⁾.

Os mecanismos pelos quais as BALs podem inibir o câncer de cólon ainda não estão bem elucidados. No entanto, tais mecanismos podem incluir: alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal; alterações das condições fisiológicas do cólon; ligação e ou degradação de carcinógenos potenciais; alterações qualitativas e quantitativas da microbiota intestinal; alterações das condições físico-químicas do cólon e efeitos na fisiologia do hospedeiro ⁽²⁸⁾.

Alguns pesquisadores têm sugerido que um elevado pH intestinal pode estar relacionado ao aumento do risco de CCR, enquanto que a acidificação do cólon poderia prevenir a formação de carcinógenos. Assim, muitos sugerem que o câncer de cólon pode ser modulado diretamente pela redução do pH intestinal por meio da alteração da multiplicação de bactérias putrefativas. O consumo de leites fermentados contendo *L. acidophilus* tem se mostrado capaz de reduzir significativamente o nível de bactérias fecais putrefativas, tais como *E. coli* e aumentar o nível de *Lactobacillus* no intestino ^(33, 35).



Outro fator contribuinte para o efeito carcinogênico no cólon é a atividade das enzimas β -glucuronidase, nitrorredutase e azorredutase⁽³⁶⁾. A primeira parece desempenhar um papel importante na iniciação do câncer de cólon devido à capacidade de hidrolisar vários glucuronídeos e liberar agliconas carcinogênicas no lúmen intestinal. As outras estão relacionadas com a formação de aminas aromáticas nocivas ao organismo. Os lactobacilos e as bifidobactérias são capazes de alterar a microbiota intestinal e diminuir o risco de câncer diminuindo as enzimas β -glucuronidase e nitroredutase. Estudos em animais revelaram que o consumo de iogurtes reduziu a atividade dessas enzimas, indicando possível mecanismo pelo qual os probióticos podem prevenir o CCR^(31, 37).

A resposta imune pode ser aumentada, quando um ou mais probióticos são consumidos concomitantemente e atuam sinergisticamente, como parece ser o caso dos *Lactobacillus* administrados em conjunto com *Bifidobacterium*. As bifidobactérias, que colonizam o cólon em detrimento dos enteropatógenos, podem ligar-se ao carcinógeno final, promovendo sua remoção através das fezes⁽²⁵⁾.

Ratos alimentados com dieta contendo 3% do prebiótico lactulose e tratados com o carcinógeno DMH (1,2-dimetilhidrazina) apresentaram menores danos ao DNA de células do cólon, quando comparados com ratos alimentados com sacarose, sendo que nestes animais a percentagem de células com danos graves no DNA foi de 33%, comparado com apenas 12,6% daqueles tratados com lactulose. Estes resultados evidenciam que os prebióticos possuem efeitos protetores contra os estágios iniciais de CCR em modelo animal^(37, 38).

Outro estudo, também em modelo murino, mostrou que a administração de prebióticos na dieta, como a oligofrutose e inulina, suprimiu significativamente o número de focos de criptas aberrantes no cólon, quando comparado à dieta controle. Estas criptas constituem lesões precursoras putrefativas, a partir das quais os adenomas e carcinomas podem se desenvolver no cólon. O papel desempenhado pela inulina e pela oligofrutose na redução da formação das criptas aberrantes sugere que elas tenham potencial para suprimi-las. Essa prevenção, provavelmente, ocorre pela modificação da microbiota do cólon⁽³⁹⁾. Outro estudo verificou que a administração em conjunto de probióticos (*Bifidobacterium longum*) e prebióticos (inulina) reduziu focos de criptas aberrantes em 59%, com menor efeito quando oferecidos individualmente⁽³⁷⁾.

Outra investigação confirma que os probióticos, como os lactobacilos e as bifidobactérias, têm capacidade de sintetizar vitaminas, incluindo ácido fólico. Além disso, a



sua principal finalidade, a fermentação de produtos, inclui a produção de acetato e de lactato, compostos estes que podem inibir o crescimento de patógenos. Um estudo que experimentou o uso de bifidobactérias em idosos de até 65 anos mostrou aumento dessas bactérias colônicas, resultando em aumento na frequência de evacuações e redução do estado inflamatório⁽⁴⁰⁾.

Um número cada vez maior de estudos propõe que a microbiota medeia a geração de fatores alimentares que desencadeiam o CCR⁽⁴¹⁾.

A relação emergente entre a microbiota intestinal e o câncer estimulou novas formas de pensar sobre a prevenção do mesmo e levou ao desenvolvimento de testes diagnósticos não invasivos e tratamentos inovadores, como a utilização de probióticos, no entanto, apesar de estudos *in vitro* e em modelos animais sugerirem um efeito anticancerígeno e de proteção dos probióticos, os resultados de estudos epidemiológicos em humanos são controversos⁽²⁰⁾.

Estudos sobre o impacto da suplementação da dieta na etiopatogenia do CCR devem, no futuro, ser conduzidos como esforços de uma equipe envolvendo nutricionistas, patologistas e ecologistas microbianos, caso contrário, expectativas irreais continuarão a existir em relação à modulação da composição e atividades metabólicas da microbiota intestinal e seu impacto nas relações microbiota-hospedeiro⁽⁴²⁾.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que existe uma forte correlação entre o câncer de cólon e fatores alimentares. Neste sentido, evidencia-se que a microbiota intestinal possui fundamental importância para a prevenção desta patologia. É importante reconhecer que medidas dietéticas e comportamentais podem ter influência direta na diminuição do risco de desenvolvimento de tal doença.

Além disso, o uso de produtos probióticos, prebióticos e simbióticos auxiliam na prevenção e no tratamento das possíveis alterações do ambiente intestinal, pois a microbiota bacteriana intestinal saudável tem uma importante função de controlar populações de muitos microrganismos patogênicos, funcionando como protetor contra o início do câncer de cólon.

REFERÊNCIAS



1. Almeida LB, Marinho AB, Souza AS, Cheib PVB. Disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2009;24(1):58-65.
2. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer do intestino. Rio de Janeiro: INCA: 2003.
3. Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA: 2013.
4. Stefe CA, Alves MAR; Ribeiro RL. Probióticos, prebióticos e simbióticos. *Revista Saúde e Ambiente* 2008;3(1):16-33.
5. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42:2-7.
6. Denipote FG, Trindade EBS, Burini R C. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. *Arq. Gastroenterol* 2010; 47(1).
7. Damião AOMC, Leite AZA, Lordello MLL, Sipahi AM. Probióticos. In: Waitzberg LD. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
8. Bedani R, Rossi E.A. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre câncer de cólon. *Revista Alimentos e Nutrição* 2008;16(7):19-25.
9. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the danone symposium “The intelligent intestine”. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002:675-683.
10. Santos TT, Varavallo MA. A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista Científica do Itpac* 2011;4(1):40-49.
11. Machado A. dos S. Importância da microbiota intestinal para a saúde humana, enfocando nutrição, probióticos e disbiose. TCC - Especialista em Microbiologia, UFMG, Belo Horizonte, 2008.
12. Ramos MPP. Influência da ingestão de *Bifidobacterium breve* carregado no leite humano na modulação da microbiota intestinal, na histomorfometria do cólon, na produção de citocinas e de espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio em modelomurino. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Viçosa, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Viçosa - MG, 2006.
13. Varavallo MA, Thomé JN, Teshima E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde* 2008;29(1):83-104.



14. Santos RB, Barbosa LPJL, Barbosa FHF. Probióticos: microrganismos funcionais. Revista Ciência equatorial 2011;1(2).
15. Berg RD. Probiotic, probiotics or conbiotics? Trends Microbiol 1998;6:89-92.
16. Martins FSM, Barbosa FHF, Penna FJ, Rosa CA, Nardi RMD, Neves MJ, et al. Estudo do potencial probiótico de linhagens de *saccharomyces cerevisiae* através de testes in vitro. Revista de Biologia e Ciências da Terra 2005;5(2).
17. Gomes AMP, Malcata FX. Agentes probióticos em alimentos: aspectos fisiológicos e terapêuticos, e aplicações tecnológicas. Biotecnologia Alimentar: Boletim de Tecnologia 2002;101:12-22.
18. Lima AR, Lacerda AA, Junqueira CS, Pimenta LM. Propriedades funcionais dos probióticos no tratamento da disbiose intestinal. Disponível em: <<http://blog.newtonpaiva.br>>. Acesso em 28/09/13.
19. Mathai K. Nutrição na idade adulta. In: Mahan LK, editor. Escott Stump S. Krause – alimentos, nutrição e dietoterapia. 10ª ed. São Paulo:Roca;2002. p.261-75.
20. Compare D, Nardone G. Contribution of gut microbiota to colonic and extracolonic cancer development. Dig Dis. 2011;29(6):554-61.
21. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: A role in chemoprevention for colorectal cancer? Cancer Biology & Therapy 2006;5(10):1265-1269.
22. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. J. Nutr. 2000;130:410-14.
23. Hope ME, Hold GL, Kain R, El-Omar EM. Sporadic colorectal câncer – role of the commensal microbiota. FEMS Microbiol Lett 2005;244:1-7.
24. Grady WM. Genomic instability and colon cancer. Genomic Metastasis Rev 2004;23:11-27.
25. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas 2006;42(1):1-16.
26. Gastaldo K, Rossin FM, Navarro P, De Sá CC, Navarro-Rodriguez T. Câncer de cólon. Revista Moreira Jr 2006:511-17.
27. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-



- free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell MolImmunol*. 2011;8(2):110-20.
28. Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2003;17:849-59.
29. Oliveira AL. de. O papel dos simbióticos na prevenção, tratamento e modulação da resposta inflamatória em pacientes com carcinoma colorretal. *Revista interdisciplinar de estudos experimentais* 2009;1(4):23-31.
30. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, Tucková L, Cukrowska B, Lodinová-Zádníková R, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *ImmunolLett*. 2004;93(2-3):97-108.
31. de Moreno de LeBlanc A, Perdigon G. Reduction of beta-glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. *Biocell*. 2005;29:15-24.
32. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J ClinNutr* 1999;69:1046-1951.
33. Bedani R. Influência do consumo de “Iogurte” de soja fermentado com *Enterococcusfaecium*na microbiota intestinal de animais e humanos. [Tese de Doutorado]. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição, Araraquara; 2008.
34. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Nagano K, Ito T, Hayashi N, et al. Ammonia: a possible promoter in *Helicobacter pylori* related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*. 1992;65:15-18.
35. Modler GM, Mckellar RC, Yaguchi M. Bifidobacteria and bifidogenic factors. *Canadian Institute of Food Science and Technology Journal* 1990;23:29-41.
36. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1998;52:899-07.
37. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of *Bifidobacteriumlongum*and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998;19:281-85.
38. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues IntestMicrobiol*. 2002;1:13-24.
39. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci*. 2002;27:703-14.



40. Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas* 2013;75:44–50.
41. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(3):401-24.
42. Lim CC, Ferguson LR, Tannock GW. Dietary fibres as "prebiotics": implications for colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49(6):609-19.