

Artigo Original

Open Access

Lactobacillus acidophilus associado a outros probióticos altera a microbiota de pacientes com câncer colorretal: revisão sistemática

Bruna Brasil FURTADO¹ , Luciana Oliveira de FARIÑA² 

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, Prefeitura Municipal de Cascavel; ²Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas

Autor correspondente: Furtado BB, brunabrasilf1987@yahoo.com

Submetido em: 01-11-2021 Reapresentado em: 21-03-2022 Aceito em: 22-03-2022

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivos: Microbioma é um fator importante para o desenvolvimento e progressão de câncer colorretal. O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão sistemática para verificar se a administração de formulações alimentícias ou farmacêuticas contendo a bactéria *Lactobacillus acidophilus*, de forma isolada ou associada a outras bactérias e substâncias poderia alterar a microbiota intestinal em pacientes com câncer colorretal. **Métodos:** A revisão de ensaios randomizados comparou o uso de *L. acidophilus* versus placebo ou amostras de pacientes saudáveis sem intervenção. **Resultados:** Dois revisores independentes realizaram a busca e encontraram 1060 artigos, com a seleção preliminar de 22 artigos que foram lidos na íntegra e 04 artigos que foram incluídos na revisão sistemática. Os artigos incluídos trabalharam com formulações farmacêuticas contendo *L. acidophilus* associado com outras bactérias probióticas e fibras prebióticas. Os resultados demonstraram que a administração das formulações em pacientes com câncer colorretal foi por período inferior a 31 dias, passaram por colonoscopia ou ressecção cirúrgica tiveram alterações qualitativas e quantitativas da microbiota dos indivíduos incluídos em comparação com os indivíduos que receberam formulação placebo ou eram do controle saudável. **Conclusões:** As alterações encontradas demonstram que os probióticos tiveram a capacidade de modular a microbiota para um perfil próximo ao encontrado por pacientes saudáveis.

Palavras-chave: probióticos, neoplasias colorretais, suplementos nutricionais, medicina baseada em evidências.

Lactobacillus acidophilus associated with other probiotics alters the microbiota of colorectal cancer patients: systematic review

Abstract

Objective: Microbiome is an important factor for the development and progression of colorectal cancer. The aim of the study was to carry out a systematic review to verify whether the administration of food or pharmaceutical formulations containing the bacterium *Lactobacillus acidophilus*, alone or associated with other bacteria and substances could alter the intestinal microbiota in colorectal cancer patients. **Methods:** The review of randomized trials compared the use of *L. acidophilus* versus placebo or samples of healthy patients without intervention. **Results:** Two independent reviewers performed the search and found 1,060 articles, with the preliminary selection of 22 articles that were read in full and 04 articles that were included in the systematic review. The included articles worked with pharmaceutical formulations containing *L. acidophilus* associated with other probiotic bacteria and prebiotic fibers. The results showed that the administration of formulations in patients with colorectal cancer was for less than 31 days, underwent colonoscopy or surgical resection with qualitative and quantitative changes in the microbiota of the individuals included compared to those who received placebo formulation or were under healthy control. **Conclusions:** The alterations found demonstrate that probiotics had the ability to modulate the microbiota to a profile close to that found by healthy patients.

Keywords: probiotics, colorectal neoplasms, dietary supplements, evidence-based medicine.

Introdução

O câncer de cólon e reto, também denominado como câncer colorretal (CCR), é a terceira neoplasia maligna mais prevalente no mundo, segundo em mortalidade, representando 10% de todos os casos de neoplasias. É a segunda neoplasia maligna mais comumente diagnosticada em mulheres e a terceira mais

diagnosticada em homens, com 1.9 milhões de casos e 95 mil mortes em todo o mundo. No Brasil, é o segundo tipo mais comum de câncer diagnosticado em ambos os sexos, com aumento crescente de mortalidade. Além do impacto na mortalidade, é uma doença que afeta a qualidade de vida do paciente, sua rotina laboral e familiar, afetando seus gastos pessoais e coletivos, através da assistência hospitalar para internações e tratamentos^{1,2}.



As formas de CCR envolvem tumores malignos com localização no intestino grosso, na região retal e anal, sendo tratável e curável quando não apresenta metástases para outros órgãos. Quando diagnosticado em estágios iniciais, o CCR pode ser tratado com ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia, tratamentos que reduzem drasticamente a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, a estratégia de prevenção é interessante para lidar com esse tipo de câncer^{3,4}.

Para isso, é importante conhecer os fatores relacionados ao desenvolvimento da patologia, permitindo dessa forma a utilização e o desenvolvimento de métodos profiláticos. Existem diversos fatores envolvidos no desenvolvimento de CCR, desde fatores genéticos e ambientais. Entretanto, a dieta é o principal fator de risco, com estimativa de que 90% dos casos da doença poderiam ser prevenidos por intervenções nos hábitos alimentares. A dieta inclusive tem a capacidade de modular a microbiota intestinal, promovendo sua proteção ou aumentando o risco de carcinogênese^{5,6}.

A composição do microbioma é outro fator relacionado com o desenvolvimento e progressão de CCR, potencializando seu desenvolvimento, através de bactérias patogênicas e seus metabólitos que atuam de forma mutagênica do DNA; ou prevenindo, através de bactérias probióticas que secretam substâncias que inibem a adesão de bactérias patogênicas e reforçando a proteção de barreira das células intestinais, impedindo a translocação de microrganismos patogênicos para o interior dessas células ou para a corrente sanguínea^{7,8}.

Neste sentido emerge o conceito de probióticos, que são microrganismos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios ao organismo hospedeiro, como equilíbrio intestinal através da modulação do microbioma, estímulo do sistema imunológico e prevenção da atividade cancerígena de sais biliares. Os probióticos para terem sua atividade com alta resolutividade necessitam de substratos adequados que possam ser metabolizados em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato e propionato, que atuam fornecendo energia para os colonócitos, ao mesmo tempo que reduzem o pH do intestino grosso, um mecanismo que diminui a adesão da bactérias patogênicas envolvidas no desenvolvimento do CCR⁴.

A utilização crescente de bactérias probióticas em produtos alimentícios e formulações farmacêuticas alega entre outros benefícios, que a utilização desses microrganismos poderia auxiliar na modulação da microbiota, para um microambiente menos propício para o desenvolvimento de bactérias patogênicas. Neste contexto, destaca-se a bactéria ácido-lática *Lactobacillus acidophilus*, que é uma bactéria probiótica com reconhecida ação na redução da dor abdominal ou desconforto em pacientes com síndrome do intestino irritável, redução dos níveis de colesterol total, colesterol LDL, triacilgliceróis e redução da resistência insulínica⁹.

No caso do câncer colorretal, os testes *in vitro* e *in vivo* em roedores têm e demonstrado que *L. acidophilus* isolado ou em associação de bactérias probióticas, ou ainda associado a prebióticos (fibras solúveis que podem ser fermentadas pelos probióticos), reduzem a quantificação de marcadores relacionados ao câncer (como dano ao DNA, focos de criptas aberrantes no colón e redução quantitativa e qualitativa de tumores)¹⁰.

Contudo, não há evidência definitiva que os probióticos reduzam o risco de câncer colorretal em humanos, pois há

dados inconsistentes, existindo estudos epidemiológicos que demonstram que o consumo elevado de produtos fermentados lácteos com *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* estão relacionados com baixo risco de desenvolvimento de câncer, ao mesmo tempo em que alguns estudos genéticos populacionais relacionaram alto risco de desenvolvimento de câncer com microbiota intestinal com alta quantificação de certas espécies de *Bifidobacterium*¹⁰.

Considerando que uma microbiota intestinal composta por bactérias com características probióticas em quantidade e diversidade ampla e variada estão relacionadas com um potencial preventivo e que microbiota diversa possui efeito indutor do desenvolvimento do CCR, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática para verificar a efetividade que a administração de *L. acidophilus* administrado isoladamente ou em associação com outros probióticos e prebióticos modula a microbiota intestinal de forma benéfica.

Métodos

A revisão sistemática foi conduzida por dois pesquisadores independentes de janeiro de 2017 a fevereiro de 2018, em conformidade com os critérios recomendados pelo “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” e usando o checklist proposto pela metodologia PRISMA¹¹.

Dessa forma, o delineamento foi realizado conforme a estratégia PICOS, em que a população considerada (P) foi pacientes com câncer colorretal acompanhados por grupo de estudos autorizados por comitê de ética em pesquisa humana na administração de medicamentos e/ou alimentos, a intervenção (I) foi à administração desses alimentos ou medicamentos que contêm *Lactobacillus acidophilus* de forma isolada ou combinada com outras cepas probióticas e outras substâncias alimentares (fibras, por exemplo), o controle sendo placebo (C) e/ou não utilização de probióticos e o desfecho (O) definido como alteração da microbiota não-patogênica e patogênica. Finalmente, os estudos incluídos nessa revisão foram aqueles realizados *in vivo* ou a partir de material biológico de pacientes com CCR e que consumiram probióticos.

Para realização da pesquisa, a busca sistemática dos artigos foi realizada nas bases de dados: Medline, Science Direct, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science e Scielo. Selecionou-se artigos escritos em português, espanhol e inglês, sem restrições quanto ao ano de publicação. As estratégias de busca foram compostas dos termos “colorectal cancer”, “*Lactobacillus acidophilus*”, “probiotics” e “randomized controlled trial”, associados aos operadores booleanos AND ou OR, sendo ajustados de acordo com a base de dados.

Os estudos clínicos que foram recuperados tiveram seus títulos e resumos avaliados em critérios de elegibilidade, sendo:

- Estudos realizados com produtos alimentícios que contenham a bactéria probiótica *Lactobacillus acidophilus* de forma exclusiva ou não, podendo o produto estar associado a outras bactérias.
- Estudos realizados com medicamentos contendo *Lactobacillus acidophilus* que independente da forma farmacêutica (solução, cápsula, sachê, etc.) sejam absorvidos pela mucosa intestinal.

Não foram incluídos na pesquisa estudos associados a leveduras, estudos de coorte, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas, metanálises, capítulos de livros, dissertações, teses, resumos e resumos expandidos. Também não foram incluídos estudos clínicos que contenham bactérias probióticas, mas que não tenham incluído o *Lactobacillus acidophilus* entre a associação. Também não foram incluídos estudos que além de pacientes com CCR tinham outras patologias relacionadas ao trato gastrointestinal não-neoplásicas.

Posteriormente, os artigos selecionados na triagem inicial foram avaliados em seu conteúdo integral, e desta forma, sendo excluídos ou mantidos de forma permanente na revisão, conforme o julgamento do avaliador principal.

A extração dos dados a partir dos estudos selecionados foi realizada com utilização de ferramentas do software Microsoft Office Excel 2013* e adicionalmente foi utilizado o programa Endnote Web® X8 para gerenciamento dos dados.

Os dados extraídos mostram características gerais do estudo, como a matriz em que o probiótico estava (forma farmacêutica ou alimento), se era exclusivo ou em associação com outras bactérias, a concentração utilizada, população do estudo, tempo de estudo, a(s) metodologia(s) para obtenção do(s) resultado(s) entre outros itens. Quando necessário, foi realizado contato com os autores dos estudos, seja para esclarecimentos gerais, quanto para o compartilhamento de resultados não apresentados nos artigos.

A avaliação da qualidade foi feita conforme a ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, utilizando-se os parâmetros definidos no Anexo II, através do software Review Manager 5.3 (Colaboração Cochrane, 2014, Centro Cochrane Nórdico, Copenhagen, Dinamarca).

Resultados

Durante o período da pesquisa foram encontrados 1060 potenciais estudos nas bases de dados: Medline (n = 67), Embase (n = 0), Science Direct (n = 693), Cochrane (n = 11), Scopus (n = 131), Web of Science (n = 155) e Scielo (n = 3). Destes, 798 artigos foram excluídos pela ferramenta do EndNote, devido à duplicação. Dessa forma, 262 artigos tiveram títulos e resumos avaliados conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para a pesquisa. Nesta etapa foram excluídos 240 artigos, e selecionou-se 22 artigos que foram lidos na íntegra resultando na inclusão de 04 artigos na revisão sistemática (Figura 1).

Foram incluídos 04 artigos, que abrangeram o intervalo temporal de 2011 a 2017, sendo realizados na Suécia (01 artigo) e na China (03 artigos).

Dos artigos excluídos após leitura na íntegra, 01 artigo foi excluído por apresentar desfechos diferentes (qualidade de vida) dos propostos pelo presente trabalho e 17 artigos foram excluídos por não cumprirem o desenho do estudo (estudos com uso exclusivo de *Bifidobacterium*, com associações de probióticos e sem o *L. acidophilus*, estudos com leveduras, estudos não-randomizados e estudos onde os indivíduos não eram portadores de CCR ou havia associação com outros grupos de pacientes).

A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi considerada adequada num geral, considerando-se que o risco de viés foi baixo (Figura 2). Isso ocorreu porque três dos quatro estudos foram

corretamente randomizados por computador^{12, 13, 14}. Um artigo¹⁵, teve a randomização considerada de risco incerto de viés, pois os autores não explicaram como a mesma foi realizada em relação aos pacientes.

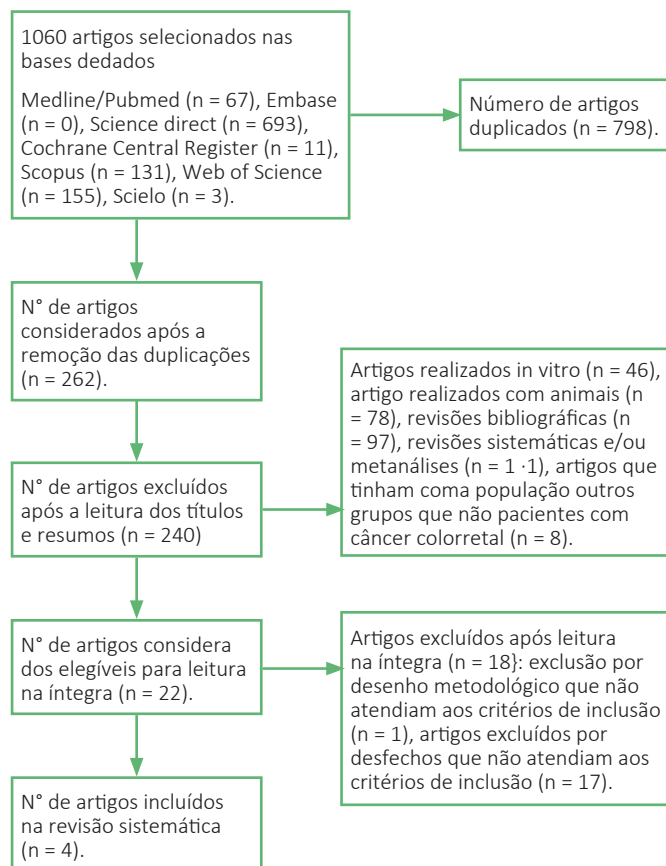
Dois artigos^{13,14} dividiram os sujeitos em dois grupos (probióticos e placebo). A administração utilizada foi através de cápsulas e pós. Dois estudos^{12, 15} dividiram os sujeitos em dois grupos (probiótico e placebo e/ou controle sem probiótico) e adicionaram um terceiro grupo de sujeitos saudáveis para comparação de amostras.

A alocação do tratamento foi considerada adequada para três, pois as preparações contendo probióticos e as preparações placebo possuíam embalagem, aparência, aroma e sabor similares em quatro estudos^{12, 13, 14}. Um artigo não descreveu como foi feita a alocação dos tratamentos e nem se teve placebo, sendo considerado risco de viés incerto¹⁵.

Apesar do risco de viés incerto, foi incluído na pesquisa o estudo de Hibberd et al¹⁵, pois este avaliou a alteração da microbiota através de metodologia de biologia molecular, não tendo outros resultados que demonstrassem um viés para um parâmetro clínico específico (como diminuição de constipação ou diminuição da diarreia), considerando-se o artigo adequado para avaliação.

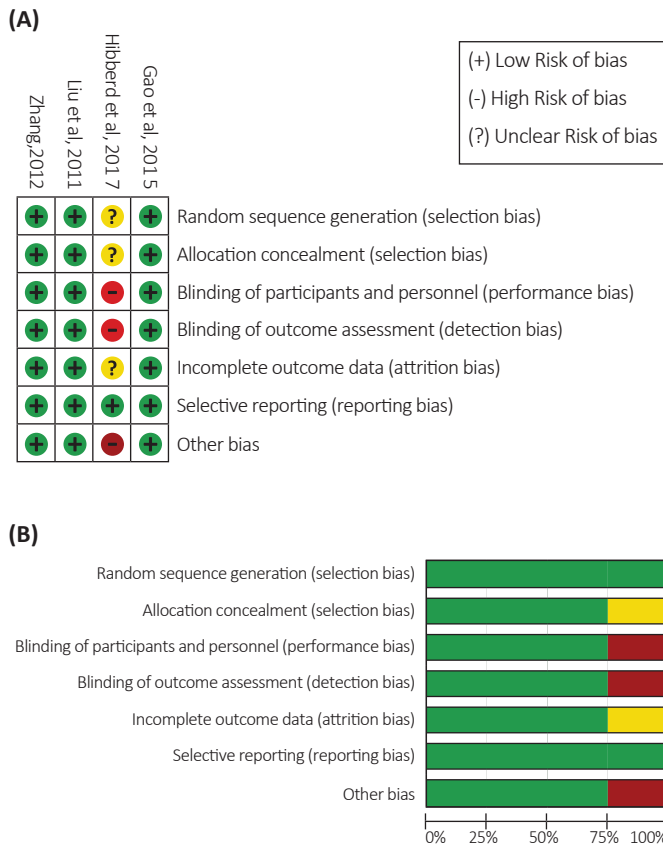
Determinou-se alto risco de viés no quesito “Outros tipos de viés” no trabalho de Hibberd et al¹⁵, pelo fato de um dos autores trabalhar na empresa que fabricou a cápsula contendo probióticos que foi analisada (ProBion Clinica, WasaMedicals AB, Halmstad, Suécia).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos da pesquisa (Flow diagram).



Fonte: Adaptado de PRISMA

Figura 2. (A) Sumário do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada risco de viés para cada artigo incluído. (B) Gráfico de risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada risco de viés, apresentando as porcentagens de todos os estudos incluídos.



Fonte: Adaptado de PRISMA

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor	País	Tipo de estudo	Desenho do estudo	
			T	C
Hibberd et al, 2017	Suécia	Randomizado, sem cegamento, com controle sem placebo com CCR e controle com indivíduos saudáveis.	PIL + ATB + PRO + Colectomia	Colectomia e Colonoscopia para indivíduos saudáveis
Gao et al, 2015	China	Randomizado, duplo-cego, controle placebo e controle com indivíduos saudáveis.	PIL + ATB + PRO + Colectomia	PIL + ATB + Placebo + Colectomia e colonoscopia para os indivíduos saudáveis
Zhang et al, 2012	China	Randomizado, duplo-cego e controle placebo.	PIL + ATB + PRO + Colectomia	PIL + ATB + Placebo + Colectomia
Liu et al, 2011	China	Randomizado, duplo-cego e controle placebo.	PIL + ATB + PRO + Colectomia	PIL + ATB + Placebo + Colectomia

Legendas: CCR: câncer colorretal PRO: Probióticos T: Tratamento C: Controle. PIL: Procedimento Intestinal de Limpeza ATB: Antibioticoterapia

Tabela 2. Características dos pacientes e tratamentos utilizados nos estudos selecionados

Autor	Idade (Média ± DP)	
	T	C
Hibberd et al, 2017 ¹⁴	63 (55 – 73)	77 (68 – 75)
Gao et al, 2015 ¹¹	65 ± 5.96	71 ± 5.4/68 ± 7.3**
Zhang et al, 2012 ¹²	67,5 (45 - 87)	61,5 (46 - 82)
Liu et al, 2011 ¹³	65.3 ± 11.0	65.7 ± 9.9



Tabela 3. Características dos tratamentos utilizados nos estudos selecionados

Autor	Intervenção	Tempo de intervenção (dias)
	T	
Hibberd <i>et al</i> , 2017 ¹⁴	Tabletes contendo 1.4×10^{10} UFCs <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 e 7×10^9 UFCs <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM e 0,63 g de inulina.	31 ± 28 dias.
Gao <i>et al</i> , 2015 ¹¹	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Enterococcus faecalis</i> (1:1:1) encapsulados com no mínimo 1.0×10^7 UFC/g de células viáveis.	Maltodextrina encapsulada. 5 dias antes da cirurgia, três vezes ao dia.
Zhang <i>et al</i> , 2012 ¹²	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Enterococcus faecalis</i> (1:1:1) encapsulados com no mínimo 1.0×10^8 UFC/g de células viáveis.	Maltodextrina encapsulada. 3 dias antes da cirurgia, o grupo tratamento recebeu as cápsulas com probióticos 3 vezes ao dia. Grupo placebo recebeu cápsulas de maltodextrina 3 vezes ao dia 3 dias antes do procedimento operatório.
Liu <i>et al</i> , 2011 ¹³	<i>Lactobacillus plantarum</i> CFMCC $\geq 10^{11}$ UFC/g, <i>Lactobacillus acidophilus</i> 11 $\geq 7.0 \times 10^{10}$ UFC/g e <i>Bifidobacterium longum</i> 88 5.0×10^{10} UFC/g em cápsulas.	Maltodextrina encapsulada e sachê de 10 g de maltodextrina. 16 dias (6 dias antes da cirurgia e 10 dias após o procedimento), cápsulas equivalentes a 2 g por dia (2.6×10^{14} UFC diário).

Discussão

Os resultados encontrados de formulações contendo associações de diversas bactérias probióticas é justificado por um mecanismo de sinergismo que auxilia na redução da prevalência de bactérias *Enterobacteriaceae* como Liu *et al*¹⁴, que utilizou *Lactobacillus plantarum* CFMCC $\geq 10^{11}$ UFC/g, *Lactobacillus acidophilus* 11 $\geq 7.0 \times 10^{10}$ UFC/g e *Bifidobacterium longum* 88 5.0×10^{10} UFC/g.

De acordo com Rayes *et al*¹⁶, *L. plantarum* é uma espécie probiótica que possui uma capacidade alta de aderência e colonização da mucosa intestinal; dessa forma contribui para a redução e eliminação de possíveis microrganismos patogênicos.

Hibberd *et al*¹⁵ justifica a associação usada de *L. acidophilus* NCFM e *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BI-04 pelo longo histórico de ambas como probióticos seguros e de uso comercial, com diversos benefícios documentados.

Gao *et al*¹² esclarece que a associação de *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus* e *Enterococcus faecalis* pela capacidade de alterar qualitativamente e/ou quantitativamente a microbiota intestinal e normalizar a disbiose; adiciona ainda que *L. acidophilus* e *B. longum* demonstraram em testes com animais capacidade de reduzir dano ao DNA por 12-dimetilhidrazina, um potente genotóxico.

Zhang *et al*¹³ adiciona que cada bactéria possui maior afinidade com determinada região intestinal, o que demonstra que a associação de diversos probióticos é uma estratégia interessante para um melhor resultado clínico. *E. faecalis* está localizado principalmente no trato gastrointestinal superior, *L. acidophilus* está localizado principalmente na porção média intestinal e *B. longum* se localiza no trato inferior.

Komatsu *et al*¹⁷ esclarece que as culturas probióticas quando adicionadas em um mesmo meio/produto colaboram mutuamente para o crescimento uma da outra, desde que verificando-se a compatibilidade entre as culturas. Dessa forma, foi verificado que *B. lactis* multiplica-se mais em co-cultura com *L. acidophilus*.

O mesmo efeito foi verificado em co-cultura de *B. bifidum* e *L. acidophilus*. Isso é um dado importante para quem desenvolve produtos alimentícios, pois bifidobactérias produzem além de lactato, acetato, o que pode causar um sensorial acre, limitando a aceitação por parte do consumidor. No caso de probióticos apresentados como formas farmacêuticas, isso melhoraria a taxa de crescimento e reduziria o tempo de fermentação¹⁸.

Para Fleisch *et al*¹⁹, a associação entre diversas bactérias probióticas é interessante por aumentar a resposta imune do hospedeiro, pela ativação de macrófagos que aumenta os níveis de citocinas e da atividade de células natural killer (NK), assim como competem por exclusão com microrganismos patogênicos por receptores de mucosa, além de inibir o crescimento dos mesmos, através da produção de AGCC.

A associação de probióticos, como inulina, é justificada por essa ser uma fibra solúvel que serve de substrato para fermentação de bactérias anaeróbicas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, levando a produção de ácido lático, ácidos graxos de cadeia curta e outros metabólitos com atividades biológicas bem documentadas que tem demonstrado contribuição na modulação da microbiota intestinal, prevenção da adesão e colonização de bactérias patogênicas, estimulação de efeitos anti-inflamatórios e regulação da alteração de metabolismo lipídico e de carboidratos. A produção desses ácidos diminui o pH intestinal e estimula a proliferação de células epiteliais do cólon^{20,21}.

Todos os artigos incluídos nesta revisão sistemática tiveram como desfecho a alteração microbiológica. Entretanto, cada artigo abordou essa alteração por metodologias distintas.

Liu *et al*¹⁴ abordou a modificação da microbiota em material fecal 10 dias após a cirurgia, verificando aumento da concentração de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (10.8 ± 0.4 UFC/g e 7.4 ± 1.0 UFC/g, respectivamente) no grupo submetido a intervenção com probióticos em comparação ao grupo controle (8.8 ± 2.4 UFC/g de *Bifidobacterium* e 6.0 ± 1.7 UFC/g de *Lactobacillus*). Os grupos microbianos *Enterobacteriaceae* e *Candida* também foram alterados quantitativamente no grupo submetido aos probióticos (6.4 ± 1.2 UFC/g e 3.1 ± 1.1 UFC/g, respectivamente) em comparação ao grupo controle (8.3 ± 1.0 UFC/g de *Enterobacteriaceae* e 4.7 ± 1.7 UFC/g de *Candida*).

O resultado apresentado por Liu *et al*¹⁴ demonstra que a administração de probióticos possui um efeito benéfico na alteração da microbiota dos indivíduos que receberam a intervenção em comparação ao grupo controle, pois mesmo após 10 dias da cirurgia, com a utilização de antimicrobianos necessários para profilaxia do campo cirúrgico, a quantificação de bactérias probióticas utilizadas (gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) conseguiu colonizar o TGI dos pacientes, ao mesmo tempo que gêneros como *Enterobacteriaceae* e *Candida* que estão relacionados a microrganismos patogênicos e disbiose, tiveram contagens reduzidas no grupo que recebeu a intervenção com probióticos¹⁴.

Na análise de diversidade microbiana por PCR-DGGE, Liu et al¹⁴ verificou que a administração por curto período da formulação contendo probióticos impactou de forma positiva na variedade microbiana, alterando de forma significativa a quantidade e a diversidade da microbiota desse grupo em relação ao grupo controle, demonstrando a capacidade modulatória da intervenção com probióticos¹⁴.

Em seu artigo, Zhang et al¹³, avaliou a contagem de *Bifidobacterium* e *Escherichia coli* e a razão entre as duas espécies nas fezes dos pacientes dos grupos com probiótico (grupo A) e grupo placebo (grupo B) em 6 dias e 3 dias antes do procedimento operatório e primeira defecação espontânea pós-operatório (que foi do 3° ao 5° dia após a operação), verificando que inicialmente (6° dia antes da operação) as contagens eram semelhantes nos dois grupos e que no 3° dia antes da operação, o grupo A já apresentava diminuição na contagem de *E. coli* e a contagem de *B. longum* aumentou significativamente.

Os resultados encontrados por Zhang et al¹³, demonstraram um efeito benéfico da administração pré-operatória de probióticos que, além de modular a microbiota de forma inibitória contra microrganismos patogênicos, melhoraram o conteúdo microbiano intestinal de *Bifidobacterium*, o que impactou em demais parâmetros analisados por esse trabalho e não abordados no presente artigo, como diminuição de complicações pós-operatórias e melhora de parâmetros imunohistoquímicos.

Gao et al¹² verificou em amostras de mucosa de um grupo de pacientes saudáveis (GPS), grupo de pacientes com placebo (GPC) e grupo de pacientes com probióticos (GPP) alterações a nível de filos e gêneros. Nesse trabalho, as alterações mais notáveis nos pacientes submetidos a intervenção com probióticos foi o aumento de bactérias do filo de Firmicutes (66,44% em contraposição a 40,21% nos pacientes saudáveis e 60,97% do grupo placebo) e diminuição de bactérias dos filos Flavobacteria (2,18% em contraposição a 8,32% nos pacientes saudáveis e 1,83% no grupo placebo) e Fusobacteria (1,91% em comparação a 10,08% no pacientes do grupo placebo e 0,01% nos pacientes saudáveis).

Hibberd et al¹⁵ também verificou redução significativa de bactérias do gênero *Fusobacterium* em pacientes suplementados com probióticos (0.03 ± 0.05 vs. 0.81 ± 0.87) e *Peptostreptococcus* (0.04 ± 0.06 vs. 0.42 ± 0.071), duas bactérias associadas com o desenvolvimento de CCR. O estudo também demonstrou o aumento de bactérias do filo Firmicutes (*Clostridiales* spp; *Faecalibacterium*; *Eubacterium* e *Roseburia*).

Sobre a análise de filos microbianos específicos analisados nestes dois trabalhos, Gao et al¹² observa que *Fusobacterium* constitui menos de 0,01% da microbiota de indivíduos saudáveis do que em pacientes com CCR (10.08% vs 0.01%), mas a intervenção com probióticos reduziu a contagem dessa bactéria no grupo de pacientes com CCR que recebeu probióticos.

O trabalho realizado por Hibberd et al¹², também verificou redução do filo *Fusobacterium*, mas também de *Peptostreptococcus*, outro gênero relacionado com o desenvolvimento de CCR. O aumento de bactérias do filo Firmicutes é interessante clinicamente, pois essas bactérias aumentam a produção de butirato, um AGCC que fornece energia para os colonócitos e inibe a proliferação de células cancerígenas, reduz a inflamação mediada por IFN-γ e promove a apoptose celular.

Chen et al⁷ afirma que *Fusobacterium* é um filotipo de relevância em pacientes com CCR, pois além de estar associado, geralmente é encontrado em abundância. Adiciona ainda que *Bifidobacterium* é um grupo reduzido em pacientes com CCR, o que pode predispor

ao desenvolvimento da patologia, pois este gênero bacteriano está relacionado com a competição de sítios de adesão com bactérias patogênicas e secreta peptídeos antibacterianos no cólon.

Castellarin et al²² acrescenta que o mecanismo que associa *Fusobacterium* com CCR é a capacidade de invasão da bactéria, pois após análises de biópsias, verificou uma abundância extremamente alta de RNA relacionado com esse gênero bacteriano. Além disso, observaram associação de *Fusobacterium* com metástase em linfonodo.

Desta forma, compartilha-se da afirmação de Gao et al¹² que é importante manter a saúde da microbiota intestinal, da mesma forma que manter a diversidade bacteriana, pois são fatores que impedem o aumento de bactérias patogênicas. Os estudos incluídos demonstraram que a associação de probióticos teve a capacidade de alterar a microbiota qualitativamente e quantitativamente.

Conclusão

As evidências coletadas e analisadas sobre a administração de formulações farmacêuticas de *L. acidophilus* associada a outras bactérias probióticas demonstram que essas formulações possuem potencial de alterar o microbioma de pacientes com câncer colorretal submetidos a procedimento cirúrgico, mesmo quando a administração ocorre em curto prazo e após utilização de antibióticos, demonstrando o efeito de modular a microbiota saudável de forma positiva.

Apesar de poucos estudos incluídos, os resultados encontrados demonstram um cenário promissor para a utilização de probióticos (com destaque para *L. acidophilus*) para aplicação em pacientes com câncer colorretal. Esses resultados demonstram que as formulações contendo *L. acidophilus* possuem um potencial benéfico para a modulação da microbiota intestinal de forma efetiva e segura em pacientes com CCR e sem imunossupressão, permitindo a elaboração de formulações farmacêuticas para utilização preventiva e auxiliar.

Fontes de financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES).

Colaboradores

Concepção do Projeto: BBF e LOF. Revisores: BBF e LOF. Redação do artigo e responsabilidade por todas as informações do artigo, garantindo a exatidão e integridade da obra: BBF e LOF. Revisão crítica e correção final: BBF e LOF. Aprovação da versão final: BBF e LOF.

Agradecimento

Ao Programa em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) e a CAPES.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.



Referências

1. Boscato SC, Godoy MR, Heineck. Cost minimization analysis two chemotherapy regimens in the treatment of colorectal cancer in a public reimbursement hospital in Brasil. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2021; 12 (2),: 0544. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2021.122.0544>.
2. Datorre JG, Carvalho AC, Reis MB, Reis M, Matsushita M, Santos F, Guimarães DP, Reis RM. Accuracy and clinical relevance of intra-tumoral *Fusobacterium nucleatum* detection in formalin-fixed in paraffin-embedded (FFPE) tissue by droplet digital PCR (ddPCR) in colorectal cancer. Diagnostics. 2022; 12 (1): 114. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010114>.
3. Oliveira TR, Fortes RC. Hábitos alimentares de pacientes com câncer colorretal. J Health Sci Inst. 2013; 31 (1), 59-64
4. Dallal MMS, Mojarrad M, Baghbani F, Raoofian R, Mardaneh J, Salehipour Z. Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* on colorectal tumor cells activity (CaCo-2). Arch Iran Medic 2015; 18 (3), 167-172.
5. Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated in patients with colorectal cancer. Plos ONE. 2012b; 7 (6), e39743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039743>.
6. Soares NCP, Oliveira, FL Belluci IEF, Maia GA, Borojevic R, Teodoro AT. Licopeno induz parada de ciclo celular e apoptose em linhagem humana de câncer de cólon. Revista Ciên Med Biol. 2013; 12, 143-148. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v12i2.7176>.
7. Chen CC, Lin WC, Kong MS, Shi HN, Walker WA, Lin CY, Huang CT, Lin YC, Jung SM, Lin TY. Oral inoculation of probiotics *Lactobacillus acidophilus* NCFM supresses tumor growth both in segmental orthotopic colon cancer and extraintestinal tissue. British Journal of Nutrition. 2012a; 107 (11), 1623-1634. <https://doi.org/10.1017/s0007114511004934>.
8. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, Peng H, Lan P, Zhang P, Huang N, Peng J, Wu X, Luo Y, Qin H, Kang L, Wang J. (2015). Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. BMC Gastroenterology. 2015; 20, 15-30. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0260-z>.
9. Schmitt JD, Fariña LO, Simões MR, Kottwitz LBM. Evaluation of the probiotic profile of the *Lactobacillus acidophilus* used in pharmaceutical and food applications. Acta Scient Health Sci. 2018; 40 (1), e36664. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v40i1.36664>.
10. Rafter JJ. Scientific basis of biomarkers and benefits of functional foods for reduction of disease risk: cancer. Br J Nutr. 2002; 88 (S2), S219-S224. <https://doi.org/10.1079/BJN2002686>.
11. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol Serv. Saude. 2015; 24 (2). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>.
12. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Wu W, Qin H. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. Mol Medic Reports. 2015; 12 (4), 6119-6127. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4124>.
13. Zhang JW, Du P, Yang BR, Gao J, Fang WJ, Ying CM. Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer. The Am J Med Sci. 2012; 343 (3), 199-205. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e31823aace6>.
14. Liu, Z. Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang, J, Zhang H, Yang Z, Wang Y, Zheng Q. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study. Alim, Pharmacol Therap. 2011; 33 (1), 50-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x>
15. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindegren H, Cedgård L, Wettergren Y. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. BMJ Open Gastroenterol. 2017. 3,4 (1), 13 p. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000145>.
16. Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Muller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of fiber and *Lactobacilli* versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. Nutrition. 2002; 18 (7-8), 609 – 615. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00811-0](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00811-0).
17. Komatsu TR, Burity FCA, Saad SMI. Inovação, persistência e criatividade superando barreiras no desenvolvimento de alimentos probióticos. Braz J Pharm Sci. 2008; 44 (1), 329-347. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000300003>.
18. Gomes AMP, Malcata FMX. *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus acidophilus*: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. Trends Food Sci Technol. 1999; 10 (4,5), 139-157. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(99\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(99)00033-3).
19. Flesch AT, Tonial ST, Contu PC, Damin DC.. A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal diminui a incidência de infecções pós-operatórias: ensaio clínico randomizado duplo-cego. Rev Col Bras Cirurgiões. 2017; 44 (6), 567 – 573. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017006004>.
20. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Braz J Pharm Sci. 2006; 42 (1), 1-16. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>.
21. Nazzaro F, Fratanni F, Nicolaus B, Poli A, Orlando P. The probiotic source influences the growth, biochemical features and survival under simulate gastrointestinal conditions of the probiotic *Lactobacillus acidophilus*. Anaerobe. 2012; 18 (3), 280-285. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.03.002>.
22. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercoe E, Moore RA, Holt RA. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome Res. 2012; 22 (2), 299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>.

