



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS



LÍVIA GODOY MARQUES

**UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE O USO DE  
PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE NO  
TRATAMENTO DE CÂNCER: CONSIDERAÇÕES E  
LACUNAS PARA INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS**

Limeira

2020



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS



LÍVIA GODOY MARQUES

**UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE O USO DE  
PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE NO  
TRATAMENTO DE CÂNCER: CONSIDERAÇÕES E  
LACUNAS PARA INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para a obtenção do título de  
Bacharel em Nutrição à Faculdade de Ciências  
Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Letícia Martins Ignácio de Souza

Limeira

2020

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Aplicadas  
Renata Eleuterio da Silva - CRB 8/9281

M348r Marques, Livia Godoy, 1997-  
Uma revisão narrativa sobre o uso de probióticos como terapia adjuvante no tratamento de câncer : considerações e lacunas para investigações clínicas / Livia Godoy Marques. – Limeira, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Leticia Martins Ignácio de Souza.  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas.

1. Câncer. 2. Probióticos. 3. Suplementação alimentar. 4. Lactobacilo. I. Souza, Leticia Martins Ignácio de, 1987-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Aplicadas. III. Título.

Informações adicionais, complementares

**Título em outro idioma:** A narrative review on the use of probiotics as adjuvant therapy in the treatment of cancer: considerations and gaps for clinical investigations **Palavras-chave em inglês:**

Cancer

Probiotics

Supplementary feeding

Lactobacillus

**Titulação:** Bacharel em Nutrição

**Banca examinadora:**

Leticia Martins Ignácio de Souza [Orientador]

Priscilla Karla Fernandes Lopes

**Data de entrega do trabalho definitivo:** 20-07-2020



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
FCA  
Comissão de Graduação do Núcleo dos Cursos da Área de Saúde - FCA



Dados do Aluno	
<b>RA</b> 182174	<b>Nome do Aluno</b> Lívia Godoy Marques
<b>Nível</b> Graduação	<b>Curso</b> 107G - Nutrição
<b>Habilitação / Ênfase</b> -	

Dados do Trabalho	
<b>Data/Hora do Exame</b> 20/07/2020 - 09:00	<b>Local</b> Ambiente Virtual
<b>Título</b> "Uma revisão narrativa sobre o uso de probióticos como terapia adjuvante no tratamento de câncer: considerações e lacunas para investigações clínicas."	
<b>Código – Nome Disciplina</b> SL800A – Trabalho de Conclusão de Curso	
<b>Orientadora</b> Profa. Dra. Letícia Martins Ignácio de Souza	

A Comissão Examinadora foi assim constituída:

<b>Presidente</b>	<b>Nota</b>
<b>Nome</b> Profa. Dra. Letícia Martins Ignácio de Souza / FCA / Unicamp Assinatura: _____	<b>Matrícula</b> 311218
<b>Membros</b>	
<b>Nome</b> Mestra Priscilla Karla Fernandes Lopes / Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas Assinatura: _____	<b>Matrícula</b> 339368

<b>Coordenadora</b>	<b>Matrícula</b>
<b>Nome</b> Profa. Dra. Sandra Francisca Bezerra Gemma Assinatura: _____	294814

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

MARQUES, Livia. Uma revisão narrativa sobre o uso de probióticos como terapia adjuvante no tratamento de câncer: considerações e lacunas para investigações clínicas. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição.) – Faculdade de Ciências Aplicadas. Universidade Estadual de Campinas. Limeira, 2020.

## RESUMO

**Introdução:** Câncer é o nome dado ao grupo de doenças crônicas, desencadeadas por múltiplas disfunções nucleares, de causa multifatorial e de incidência constante. O tratamento do câncer engloba diferentes modalidades, que podem ser realizadas de forma isolada ou conjunta, com possibilidade de cura a depender da gravidade e estágio da doença. Uma das principais comorbidades associadas ao tratamento é a desnutrição proteico-calórica, muitas vezes instalada devido às complicações como náuseas, vômitos, diarreia, redução da aceitação alimentar e aumento das necessidades metabólicas. O tratamento em âmbito nutricional é de extrema importância no câncer e, por isso, alguns alimentos específicos vêm sendo estudados a fim de auxiliar no tratamento. Dentre eles, estão os probióticos, que são considerados alimentos funcionais, visto que confere efeitos positivos na saúde além do seu efeito nutricional. **Objetivo:** Sabendo que os probióticos vêm sendo estudados por proporcionar alterações na colonização intestinal e, portanto, nos sintomas gastrointestinais, além de efeitos antitumorais e imunomodulação, o objetivo do presente estudo é buscar na literatura os relatos do efeito do uso de probióticos no tratamento de câncer experimental ou em humanos. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na forma de revisão narrativa visando responder a questão norteadora “Quais os efeitos do uso de probióticos do tratamento do câncer?” a partir de bases de dados científicos Scielo, Medline e Pubmed. **Resultados e Discussão:** O uso de diferentes doses e combinações de cepas probióticas em animais e humanos apresentou efeitos benéficos na redução da sintomatologia, uso de medicamentos e dose quimioterápica, bem como atenuou as alterações histológicas causadas pela presença de tumores. **Conclusão:** Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários mais estudos para que seja possível formular uma recomendação em nível clínico para o uso de probióticos no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Cancer. Probióticos. Suplementação. *Lactobacillus*

MARQUES, Lívia. A narrative review on the use of probiotics as adjuvant therapy in the treatment of câncer: considerations and gaps for clinical investigations. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição.) – Faculdade de Ciências Aplicadas. Universidade Estadual de Campinas. Limeira, 2020.

### **ABSTRACT**

Introduction: Cancer is the name given to the group of chronic diseases, triggered by a multifactorial cause and which impairs cellular functions and whose incidence is constantly growing. Cancer treatment encompasses different modalities, which can be carried out in isolation or together, with the possibility of cure depending on the severity and stage of the disease. One of the main comorbidities associated with treatment is protein-calorie malnutrition, often due to complications such as nausea, vomiting, diarrhea, reduced food acceptance and increased metabolic needs. Nutritional treatment is extremely important in cancer and, therefore, some specific foods have been studied in order to assist in the treatment. Among them are probiotics, which are considered to be functional foods, since they confer positive effects on health in addition to their nutritional effect. Objective: Knowing that probiotics have been studied for providing changes in intestinal colonization and, therefore, gastrointestinal symptoms, in addition to antitumor effects and immunomodulation, the objective of the present study is to search the literature for reports of the effect of the use of probiotics in the treatment of experimental or human cancer. Methodology: A bibliographic research was carried out in the form of a narrative review in order to answer the guiding question “What are the effects of using probiotics for cancer treatment?” from Scielo, Medline and Pubmed scientific databases. Results and Discussion: The use of different doses and combinations of probiotic strains in animals and humans had beneficial effects in reducing symptoms, use of drugs and chemotherapy dose, as well as attenuating the histological changes caused by the presence of tumors. Conclusion: Despite the promising results, further studies are still needed to be able to formulate a recommendation at the clinical level for the use of probiotics in the treatment of cancer.

Keywords: Cancer. Probiotics. Supplementation. *Lactobacillus*.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuições dos estudos por tipo de sujeito. (Frequência relativa ao número total de estudos encontrados para a estratégia de busca adotada).....	28
Figura 2	Distribuição dos estudos em animais de experimentação por tipo de câncer. (Frequência relativa ao número total de estudos encontrados para a estratégia de busca adotada).....	28
Figura 3	Distribuição dos estudos em humanos por tipo de câncer. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada)....	29
Figura 4	Distribuição dos estudos em animais experimentais que utilizaram indução farmacológica de câncer, mutação genética ou indução por inoculação de células tumorais. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em animais, encontrados para a estratégia adotada) .....	30
Figura 5	Distribuição dos estudos em animais experimentais por tipo de cepa para o tratamento probiótico adjuvante ao câncer. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em animais, encontrados para a estratégia de busca adotada).....	31
Figura 6	Distribuição dos estudos em humanos por tipo de cepa para o tratamento probiótico adjuvante ao câncer. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada).....	31
Figura 7	Distribuição dos estudos em animais que avaliaram desfechos moleculares, celulares, bioquímicos e histológicos do tratamento com probióticos. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em animais, encontrados para a estratégia de busca adotada).....	32
Figura 8	Distribuição dos estudos em humanos que avaliaram desfechos moleculares, bioquímicos, funcionais ou histológicos do tratamento com probióticos. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos,	33

encontrados para a estratégia de busca adotada).....

Figura 9 Distribuição dos estudos em humanos que avaliaram melhora dos parâmetros mucosite, diarreia, náuseas, vômitos ou complicações pós operatório. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada)..... 33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos artigos analisados quanto à identificação, ano de publicação, sujeito de estudo, tipo de câncer e desfecho encontrado .....	21
----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ASPEN</b>	Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral
<b>Bcl</b>	Linfoma de células B (proteína reguladora de apoptose)
<b>COX</b>	Ciclo-oxigenase
<b>DMH</b>	1,2-dimetilhidrazina
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>Ig</b>	Imunoglobulina
<b>IKK</b>	Proteína quinase
<b>IL-2</b>	Interleucina 2
<b>IL-4</b>	Interleucina 4
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-12</b>	Interleucina 12
<b>IL-17</b>	Interleucina 17
<b>IL-22</b>	Interleucina 22
<b>NFK<math>\beta</math></b>	Fator nuclear kappa B
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>P53</b>	Proteína de tumor
<b>TMO</b>	Transplante de medula óssea
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>UFC</b>	Unidades formadoras de colônia



## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta

## SUMÁRIO

1	Introdução.....	13
2	Objetivos.....	19
2.1	Objetivos específicos .....	19
3	Metodologia.....	20
4	Resultados e Discussão.....	27
5	Conclusão.....	42
6	Referências.....	43

## 1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome referente a um grupo de doenças crônicas, de causa multifatorial, que surgem a partir de alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA) de uma célula, fazendo com que a mesma tenha suas funções prejudicadas. Isso se deve ao fato de que, dentre as alterações causadas, mudanças no ciclo celular fazem com que haja uma proliferação anormal e crescimento celular desenfreados, tornando-as capazes de invadir tecidos e órgãos e, assim, determinar o surgimento de tumores agressivos e incontroláveis. O processo de carcinogênese pode ser iniciado pela exposição à diferentes agentes cancerígenos, que podem ser fatores externos (radiação, substâncias químicas) ou internos (mutações genéticas, alimentação, condições imunológicas), os quais podem agir individual ou conjuntamente durante longo período de tempo até que o câncer seja detectado (BRASIL, 2013; INCA, 2009).

As células cancerosas são diferenciadas de células normais a partir de características como proliferação descontrolada, perda de função, diferenciação e capacidade de invasão e metástase (processo caracterizado pela disseminação das células cancerígenas a um órgão ou tecido distante do local primário) (GUPTA, 2006). A caracterização dos tipos de câncer depende do local onde a doença inicia, sendo denominados carcinomas quando têm origem em tecidos epiteliais (pele e mucosas) ou sarcomas, quando a origem se dá em tecidos conjuntivos (osso, músculo ou cartilagem). Os tumores, por sua vez, quando apresentam crescimento do número de células, são denominados neoplasias, as quais podem ser classificadas como benignas ou malignas. As neoplasias benignas não são invasivas e metastáticas e apresentam crescimento organizado e lento, enquanto as malignas apresentam crescimento rápido e desorganizado, com capacidade de metástase e invasão a estruturas adjacentes (BRASIL, 2013).

De acordo com Bray (2018), a incidência de câncer em todos os países está em crescimento constante devido à fatores como crescimento populacional, aumento da prevalência dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença e fatores socioeconômicos. Nesse cenário, passa a ser observada uma mudança na incidência dos tipos de câncer, sendo que há uma redução nos tipos relacionados a infecções e

aumento nos relacionados ao estilo de vida e aspectos socioeconômicos (BRAY, 2018).

Os dados atualizados da *World Health Organization*, no ano de 2018, em relação ao número de casos em todos os sexos e idades, mostram que a maior frequência dentre os diversos tipos de câncer está associada ao câncer de pulmão, seguido de câncer de mama, colorretal, próstata, estômago e fígado (WHO, 2018). Além disso, no ano de 2018 foram constatados 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos por câncer. A estimativa de casos para o período de 2020-2022 indica a ocorrência de 625 mil casos novos, dentre os quais, permanecem destacados câncer de mama e próstata (66 mil cada), colon e reto (41 mil), câncer de pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). O câncer de pele não melanoma será o tipo de câncer mais diagnosticado, com expectativa de 177 mil casos novos (INCA, 2019).

Quando há diagnóstico precoce e o câncer é detectado em estágio inicial, há grande possibilidade de cura. Os tratamentos englobam diferentes modalidades, que, em muitos casos, podem ser realizados de forma conjunta (BRASIL, 2013; INCA, 2015).

Um deles é a cirurgia oncológica e se baseia na retirada do tumor com a intenção de remoção total ou, pelo menos em parte, com a redução da quantidade de células cancerígenas. Uma segunda modalidade de tratamento já bastante consolidada é a quimioterapia, que consiste na administração de medicamentos via oral (comprimidos, cápsula ou líquidos), intravenosa (através de cateter, injeção ou soro), intramuscular ou subcutânea (por injeções no músculo ou no tecido gorduroso), intratecal (aplicada no líquido, pela espinha dorsal) ou tópica (pomadas ou líquidos aplicados na pele), com a finalidade de eliminar ou impedir que as células doentes se espalhem. A radioterapia, outra possibilidade de tratamento, consiste em radiações ionizantes que visam destruir ou impedir o avanço do tumor e, quando não há possibilidade de cura, possibilita melhor qualidade de vida. Por fim, o transplante de medula óssea (TMO) é a substituição da medula óssea doente por células de medula óssea saudáveis, que podem ser do próprio paciente (autogênico) ou de um doador (alógeno) (BRASIL, 2013; INCA, 2015).

Entretanto, muitos são os efeitos colaterais da maior parte dos tratamentos, especialmente aqueles que não envolvem a remoção cirúrgica do tumor. Isso se dá pelo fato de que os pacientes são, na maioria das vezes, submetidos à combinação de diversos fármacos, que são administrados em doses e velocidades elevadas. Além disso, os efeitos colaterais podem variar a depender da individualidade do paciente, visto que cada organismo responde de maneira diferente (SCHEIN, 2006; SAWADA, 2005). O tratamento quimioterápico não é capaz de atingir apenas as células doentes e, por isso, afeta também as células saudáveis dos indivíduos. Com isso, algumas células, como as do trato gastrointestinal, são as mais afetadas pelo tratamento, fazendo com que o paciente apresente efeitos colaterais diversos (HACKBARTH, 2015).

Os principais efeitos colaterais pós tratamento incluem queda de cabelo, alterações no funcionamento intestinal (prisão de ventre/diarreia) e melena (fezes com sangue), feridas e danos ao tecido epitelial da boca, estômago e intestino, náuseas e vômitos, dificuldade para se alimentar e perda de peso, cansaço, perda de apetite e febre, além de efeitos ainda não totalmente esclarecidos nas células saudáveis remanescentes (ALMEIDA, 2004; INCA, 2015).

Pelo exposto acima, não raramente observa-se que pacientes oncológicos em tratamento antitumoral apresentam comorbidades como desnutrição proteico-calórica e caquexia (definida como uma síndrome em que há perda de peso involuntária grave, incluindo perda de gordura e perda de massa muscular) devido ao fato de que os mesmos manifestam redução da aceitação e ingestão alimentar somado ao aumento das necessidades metabólicas proveniente da própria doença (INCA, 2015).

A instalação de tumores traz, além dos sinais e sintomas, consequências para o metabolismo e gasto energético, visto que, dependendo das especificidades de cada tumor e indivíduo, podem ser desenvolvidos componentes de hiper ou hipometabolismo, fatores os quais influenciam no desenvolvimento da desnutrição e caquexia (PINHO, 2011). Além disso, as complicações da doença, como mucosite, febre, obstruções do trato gastrointestinal e êmese, bem como as alterações no metabolismo de nutrientes, juntamente com os mecanismos competidores do tumor por nutrientes ocasionam um cenário em que o balanço energético é negativo, ou seja,

o gasto calórico é superior ao consumo. Dessa forma, então, estabelece-se um quadro propenso para o desenvolvimento de desnutrição (ANDERS, 2000; KNOX, 1983).

Segundo o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica, cerca de 20% dos pacientes morrem em decorrência da desnutrição e não do câncer. Além disso, grande parte dos pacientes oncológicos apresentam grave perda de peso e complicações como anorexia e transtornos gastrointestinais, o que piora não só a ingestão, como também a absorção de nutrientes (INCA, 2009). Quando instalado, o quadro de desnutrição acarreta desequilíbrio energético e prejuízos no funcionamento de tecidos e órgãos e, se não houver tratamento precoce e adequado, evolui para o quadro de caquexia (SANTARPIA, 2011).

A patogênese da caquexia envolve anorexia, alterações metabólicas e no metabolismo de nutrientes e estado inflamatório, visto que há prevalência de fatores pró inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e IL-6 em relação a fatores anti-inflamatórios, como IL-4 e IL-2 (SANTARPIA, 2011). A desnutrição e conseqüente perda de peso culminam em alterações neurológicas, metabólicas e hormonais. Dentre elas, relata-se resistência a insulina, estresse oxidativo, redução da síntese e aumento do catabolismo proteico, alterações de hormônios envolvidos no controle da fome e saciedade, como leptina e grelina e hipermetabolismo. Além disso, a desnutrição pode afetar também a morfologia dos tecidos e causar disfunção de órgãos como pulmão, fígado, estômago e intestino e, dessa forma, aumentar as chances de desenvolvimento de doenças e efeitos colaterais (BARACOS, 2006; INCA, 2015).

Nesse cenário, o aconselhamento e terapia nutricional são fundamentais, visto que são capazes de atuar evitando a piora do estado nutricional, auxiliando no manejo de sintomas e otimizando mecanismos relacionados à resposta imune (INCA, 2009). O fornecimento adequado de calorias e nutrientes para os pacientes oncológicos é de extrema importância para evitar a instalação ou progressão da desnutrição. De acordo com a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN), as necessidades energéticas devem ser estimadas levando em consideração diversos fatores, então, a ingestão calórica para manutenção de peso é de 30-35kcal/kg/dia e para pacientes em pós operatório ou com diagnóstico de sepse deve ser de 20-25kcal/kg/dia. As recomendações proteicas variam de acordo com o grau de estresse

do paciente, sendo que, para estresse moderado a ingestão deve ser de 1,2-1,5g/kg/dia e para estresse grave 1,5-2,0g/kg/dia (INCA, 2015).

Em relação ao consumo de alimentos específicos, o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica de 2015 salienta que deve haver atenção especial para alimentos que alteram o trânsito intestinal ou que são irritantes da mucosa, uma vez que os efeitos colaterais dos tratamentos podem incluir mudanças no trânsito intestinal. Assim, alimentos laxativos ou que atrasam o peristaltismo, devem ser escolhidos com cautela, visando reduzir desconfortos gastrointestinais de acordo com o sintoma apresentado (INCA, 2015).

Alguns alimentos específicos vêm sendo estudados devido à sua capacidade de oferecer benefícios à saúde e funcionamento do organismo, bem como na prevenção e auxílio do tratamento de diversas comorbidades, como hipertensão, diabetes, dislipidemias, osteoporose e câncer (MORAES, 2006). Esses alimentos são denominados alimentos funcionais, ou seja, alimentos que estão presentes em uma alimentação convencional, em quantidades não tóxicas, que conferem efeitos positivos na saúde além da qualidade de vida ou efeito nutricional. Além disso, os alimentos funcionais não são utilizados visando a cura de doenças, mas sim reduzir o risco, a partir das propriedades funcionais (HENRIQUE, 2018; MORAES, 2006).

Os principais alimentos funcionais estudados incluem fitoquímicos, fibras, glutamina, arginina, ácidos graxos poliinsaturados, prebióticos e probióticos (PADILHA, 2004). Portanto, o consumo diário de alimentos que apresentem essas propriedades é capaz de contribuir para a manutenção da saúde e redução do risco de desenvolvimento de doenças, bem como no tratamento das mesmas (HENRIQUE, 2018).

Dentre os alimentos para fins especiais, alguns são especificamente conhecidos por suas propriedades probióticas, prebióticas (carboidratos não digeríveis que são capazes de atuar de forma benéfica na microbiota intestinal) e simbióticos (conjunto de pró e prebióticos em quantidades variadas) (SOUZA, 2009). Essa classe de alimentos tem sido amplamente estudada, já que a inclusão desses alimentos confere alterações na colonização da microbiota intestinal, maior produção de compostos antitumorais e imunomodulação, ressaltando, então a ação preventiva

e protetora no tratamento de quadros de alteração do funcionamento intestinal e no câncer (OLIVEIRA, 2019).

Probióticos são microorganismos não patogênicos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde. Uma variedade desses microorganismos constituem a flora intestinal dos indivíduos humanos e vêm sendo utilizados no tratamento de doenças. Os probióticos podem ser acrescentados em produtos como alimentos, medicamentos e suplementos alimentares (ISLAM, 2016; VANDENPLAS, 2014). Dentre os microorganismos utilizados para preparações probióticas, estão em destaque os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e levedura *Saccharomyces* (PINTO, 2019).

Em 1922, um dos primeiros estudos realizado em humanos associou o uso de *Lactobacillus* com a melhora nas condições de pacientes com constipação, diarreia e eczema. Em seguida, no ano de 1932, outro estudo confirmou o efeito benéfico do uso de *Lactobacillus* em pacientes com quadro de constipação. Diarreia associada ao uso de antibióticos, infecção por *Helicobacter pylori*, infecção aguda pediátrica, prevenção de alergias e doenças inflamatórias do intestino estão entre as doenças mais comuns para indicação do uso de probióticos como prevenção (MCFARLAND, 2015).

Por isso, sabendo que os estudos nessa área são recentes e estão em evolução, revisar o efeito do uso de probióticos em pacientes oncológicos que, frequentemente apresentam complicações durante o progresso e tratamento da doença, é de extrema importância para que, em breve, possam ser recomendados aos pacientes de maneira adequada, visando a prevenção ou cura de sinais e sintomas.

## **2 OBJETIVO**

Revisar narrativamente a literatura recente sobre os efeitos do uso de probióticos no tratamento de câncer experimental ou em humanos.

### **2.1 Objetivos específicos**

Relatar abordagens experimentais e clínicas do uso de probióticos como adjuvantes do tratamento de câncer;

Verificar os desfechos da inoculação de diferentes cepas de microorganismos nos diferentes tipos de câncer;

Revisar, qualitativamente, os principais avanços e contribuições desse tipo de terapêutica no estudo do tratamento da doença;

Identificar lacunas a serem estudadas com vistas à novas possibilidades de discussões e evidências para protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica exploratória em forma de revisão narrativa, a qual apresenta caráter amplo, com o objetivo de descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto por meio do ponto de vista teórico ou contextual. Dessa forma, a elucidação do tema de interesse se dá pela busca do seu estado de arte através da busca, leitura, avaliação, comparação e interpretação da literatura científica disponível. Trata-se, portanto, de uma análise qualitativa, que possibilita discussões sobre temas abrangentes e, assim, contribui para a atualização e apontamento de lacunas para a realização de novas pesquisas (BRUM, 2015).

Para estruturar essa metodologia, procedemos, inicialmente, com a definição da pergunta, seguida da definição da estratégia de busca e da execução da busca na literatura. Assim, a fim de responder a questão norteadora “*Quais os efeitos do uso de probióticos no tratamento do câncer?*”, foi realizado o processo de coleta de material a partir da busca automática nas bases de dados científicas Scielo, Medline e Pubmed.

A partir de uma análise da pergunta a ser respondida, chegamos as palavras-chave “cancer”, “probiotics”, “supplementation” e “lactobacillus” definidas como descritoras para o levantamento dos dados. A busca foi realizada no período de Março à Abril de 2020 e contemplou artigos publicados entre os anos de 1994 e 2019 em língua portuguesa, inglesa e espanhol. Como critério de inclusão, foram considerados todos os estudos originais, de delineamento experimental que utilizaram como sujeito de estudo humanos ou animais e que relacionavam os efeitos do uso de probióticos no tratamento do câncer. Foram excluídos estudos que se caracterizavam como revisões da literatura.

Após leitura dos títulos e resumo dos artigos, os materiais selecionados foram acessados e lidos na íntegra, separados de acordo com a população e desfecho, estudados e analisados criticamente (Tabela 1). Nessa etapa, para tentar contemplar a maioria da evidência científica possível, lançamos mão da estratégia de busca *Snow-Balling*, analisando também a lista de referências dos artigos já selecionados,

na tentativa de encontrar mais referências disponíveis que, porventura, não tinha sido captada pela estratégia de busca escolhida.

As análises foram feitas levando em consideração a população e o tipo de intervenção e o desfecho que foram separados, qualitativamente, por afinidades para a construção de gráficos ilustrativos para caracterizar a busca. Em seguida, os resultados e as conclusões foram discutidos, confrontados e sumarizados para a construção desse trabalho.

Tabela 1. Distribuição dos artigos analisados quanto à identificação, ano de publicação, sujeito de estudo, tipo de câncer e desfecho encontrado.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Sujeito</b>	<b>Tipo de câncer</b>	<b>Desfecho</b>
Haddad, et.al	2019	Camundongos Suíços	Induzido	Redução de características inflamatórias
Jiang, et. al	2019	Humanos	Diagnóstico	Redução da gravidade de mucosite oral
Bajramagic, et. al	2019	Humanos	Diagnóstico	Redução das complicações pós operatórias
Genaro, et. al	2019	Ratos Fischer	Induzido	Redução da formação de criptas
Zaharuddin, et. al	2019	Humanos	Diagnóstico	Redução de características inflamatórias
Abdelali, et. al	1995	Ratos Sprague Dawley	Induzido	Redução da formação de

---

				criptas e da atividade de $\beta$ - glucoronidase
Asha	2012	Camundongos Suíços	Induzido	Redução da atividade de $\beta$ - glucoronidase
Hibberd, et. al	2017	Humanos	Diagnóstico	Aumento da diversidade microbiana intestinal
Zhao, et. al	2017	Humanos	Diagnóstico	Redução da incidência de diarreia
De Oliveira	2012	Humanos	Diagnóstico	Redução do nível médio de PCR
Kumar, et. al	2011	Ratos Wistar	Induzido	Redução de genotoxicidade
Reyna- Figuroa, et. al	2019	Humanos	Diagnóstico	Redução dos efeitos colaterais gastrointestinais
Seal, et. al	2007	Ratos Wistar	Induzido	Redução de contaminação bacteriana e de morte precoce

---

---

Perdigón, Valdez, Rachid	1998	Camundongos Balb/c	Induzido	Aumento das células secretoras de IgA e produtoras de IgG
Sharma, et. al	2012	Humanos	Diagnóstico	Redução da ocorrência e gravidade de mucosite
Mendes, et. al	2018	Camundongos C57BL/6	Induzido	Redução no número de tumores e de características inflamatórias
Sharaf, et. al	2018	Ratos Sprague Dawley	Induzido	Regulação da expressão de Bcl-2, Bax e P53
Linn, Thu, Win	2018	Humanos	Diagnóstico	Redução da incidência de diarreia
Walia, et. al	2015	Humanos	Diagnóstico	Regulação da expressão de P53, Bcl-2 e capazes 9 e 3
Aragón, et. al	2015	Ratos Sprague Dawley	Induzido	Redução ou supressão do crescimento tumoral

---

---

Walia, et. al	2018	Ratos Sprague Dawley	Inoculação	Redução da incidência e multiplicidade tumoral
Osterlund, et. al	2007	Ratos Sprague Dawley	Induzido	Redução de desconforto abdominal e em doses quimioterápicas
Kumar, et. al	2012	Ratos Wistar	Induzido	Redução da incidência e tamanho dos tumores
Golkhalkhali, et. al	2018	Humanos	Diagnóstico	Redução dos efeitos colaterais gastrointestinais
Lee, et. al	2014	Humanos	Diagnóstico	Redução de sintomas intestinais irritáveis
Gionchetti, et. al	2003	Humanos	Diagnóstico	Redução de evento inflamatório intestinal
O'Mahony, et. al	2001	Camundongos	Inoculação	Redução da incidência tumoral

---

---

Rowland, et. al	1998	Ratos Sprague Dawley	Induzido	Redução da formação de criptas e da atividade de $\beta$ -glucoronidase
Desrouilleres, et. al	2016	Ratos F344	Induzido	Redução da atividade $\beta$ -glucoronidase e formação de criptas
Chen, et. al	2012	Camundongos Balb/c	Inoculação	Redução da incidência e multiplicidade tumoral
Liboredo, et. al	2013	Camundongos Suíços	Induzido	Redução da formação de criptas
Chitapanarux, et. al	2010	Humanos	Diagnóstico	Redução da ocorrência e gravidade de diarreia
Lee, et. al	2004	Camundongos Balb/c	Induzido	Redução da multiplicidade tumoral
de Moreno, Perdigón	2005	Camundongos Balb/c	Induzido	Redução da atividade de $\beta$ -glucoronidase

---

---

Kato, Endo, 1994 Yokokura	Camundongos Balb/c	Induzido	Redução do crescimento tumoral
Irecta-Nájera, 2017 et. al	Camundongos Balb/c	Induzido	Redução da formação de criptas

---

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando estratégias de busca anteriormente mencionadas, os resultados apontaram para 235 artigos em diversas áreas do conhecimento clínico, de biociências básicas, formatos de produção científica, entre comentários, editoriais, artigos originais e revisões da literatura. Para uma análise prévia dos artigos encontrados, verificamos a duplicidade entre as bases de dados e características que permitam apontar estudos primários, revisões, avaliações quantitativas, qualitativas, morfológicas ou funcionais. Após, selecionamos o título e o resumo para avaliar o tipo de estudo e a primeira impressão dos dados disponíveis.

No intuito de descrever achados primários, foram selecionados 36 estudos originais, publicados durante o período de 1994 a 2019. Esses estudos foram acessados na íntegra e, quando não estavam disponíveis, plataformas de contato direto com o pesquisador foram utilizadas para a avaliação do material completo publicado.

Assim, com relação ao modelo de estudo, 60,5% utilizaram animais de laboratório como sujeitos estudo e 39,5% eram referentes a experimentos com humanos, sendo todos classificados como estudos experimentais (ou de intervenção) por conter um grupo teste com intervenção, como observado na Figura 1. Isso porque os desenhos de estudos experimentais e quase-experimentais seriam os mais indicados para o nosso objetivo de busca, uma vez que desejávamos estudar uma relação de causalidade, de causa e efeito com uma aplicação biológica em um grupo teste, comparado a um grupo controle.

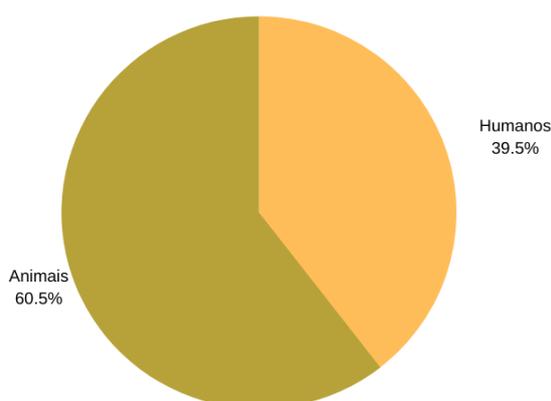


Figura 1. Distribuição dos estudos por tipo de sujeito. (Frequência relativa ao número total de estudos encontrados para a estratégia de busca adotada)

As especificidades dos diferentes tipos de câncer, como localização tumoral, alterações metabólicas e estágio da doença são fatores de extrema importância e que estão fortemente associados ao desenvolvimento e as manifestações em relação à doença (CORUJA, 2017). Por isso, verificamos a distribuição dos tipos de câncer entre os estudos selecionados e a maioria avaliou o tratamento em casos de câncer colorretal, sendo 87% e 57,1% em animais e humanos (Figuras 2 e 3, respectivamente).

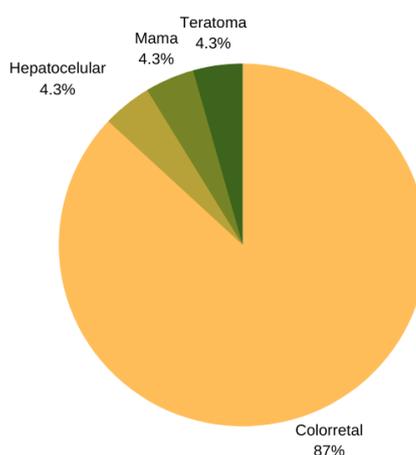


Figura 2. Distribuição dos estudos em animais de experimentação por tipo de câncer. (Frequência relativa ao número total de estudos encontrados para a estratégia de busca adotada)

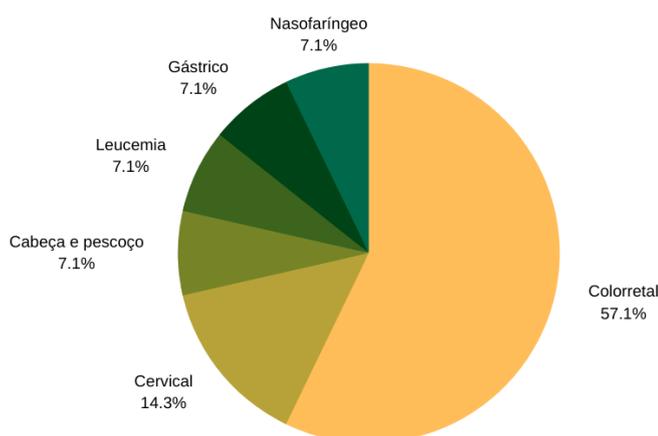


Figura 3. Distribuição dos estudos em humanos por tipo de câncer. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada)

O fato de a maioria dos estudos estarem voltados ao câncer colorretal se justifica pelas alterações fisiopatológicas acarretarem sintomas que incluem, principalmente, alterações no funcionamento intestinal, comprometimento no processo de digestão, dores e desconfortos gastrointestinais (NETO, 2006). Por isso, avaliar a aplicabilidade de estratégias no tratamento nutricional, como é o caso dos probióticos, se torna fundamental para ampliar e facilitar as opções terapêuticas no câncer (MACHADO, 2014).

Quando observamos a metodologia utilizada para indução da doença em modelos animais, verificamos que a maioria dos estudos (82,6%) utilizou a indução farmacológica a partir do tratamento com 1-2-dimetil-hidrazina (DMH), como ilustrado na Figura 4. O DMH é classificado como um potente medicamento indutor indireto do câncer e essa preferência se deve, provavelmente, ao fato de que as características dos tumores induzidos por ele se assemelham aos tumores encontrados em humanos (JUCÁ, 2014; JACKSON, 1999). A partir da capacidade de desenvolver alterações histológicas, como a formação de criptas aberrantes e alterações no DNA das células colorretais, o DMH possibilita respostas aos tratamentos que se aproximam do tratamento em humanos (EL-KHADRAGY, 2018).

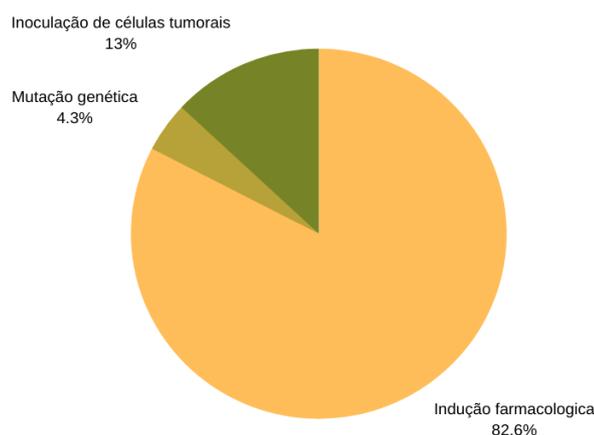


Figura 4. Distribui o dos estudos em animais experimentais que utilizaram indu o farmacológica ao câncer, muta o genética ou indu o por inocula o de células tumorais. (Frequência relativa   parcela de estudos realizados em animais, encontrados para a estratégia de busca adotada)

Sabendo que o câncer colorretal está intimamente relacionado com a altera o de componentes da microbiota intestinal, a composi o da mesma se torna essencial para a preven o de doenças e para a manuten o da saúde. Isso porque, quando há diversidade bacteriana e prevalência de bactérias que não apresentam potencial patog nico, encontra-se um ambiente desfavorável para o desenvolvimento de doenças (POLAKOWSKI, 2015).

Nesse sentido, o diagnóstico de disbiose intestinal está associado ao risco elevado de doenças como câncer colorretal, já que algumas bactérias são capazes de produzir compostos promotores de inflama es e que contribuem para o avanço de neoplasias (MENDES, 2018). Essas afirma es conferem com os achados por Lee e colaboradores (2004) e confirmados por Hibberd e colaboradores (2017), que a microbiota caracterizada por uma maior diversidade e pela prevalência de bactérias "antipatog nicas"   capaz de exercer atividade protetora e antitumoral (Lee, et. al, 2004; Hibberd, et. al, 2017).

Dessa forma, o uso de probióticos como uma op o terapêutica, a fim de modular e inibir bactérias patog nicas tem se mostrado efetivo por proporcionar o aumento de componentes benéficos que habitam a microbiota do hospedeiro (MARAGKOUDAKIS, 2005; PREIDIS, 2009) na saúde, no sentido de preven o, como também como estratégia coadjuvante no tratamento de patologias, especialmente as classicamente envolvidas com esse fen meno, como o câncer.

Ao observarmos o tratamento com as cepas probióticas, a maioria dos estudos, tanto em animais quanto em humanos, fez uso do gênero *Lactobacillus* (74,1% e 53,8%, respectivamente), seguido de *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, conforme mostram as Figuras 5 e 6. Essa predileção por *Lactobacillus* pode ser explicada porque, além de ser uma das bactérias permitidas para o uso em alimentos, também são consideradas as mais seguras e capazes de aderir à mucosa intestinal, auxiliando no processo de digestão (OLIVEIRA, 2002).

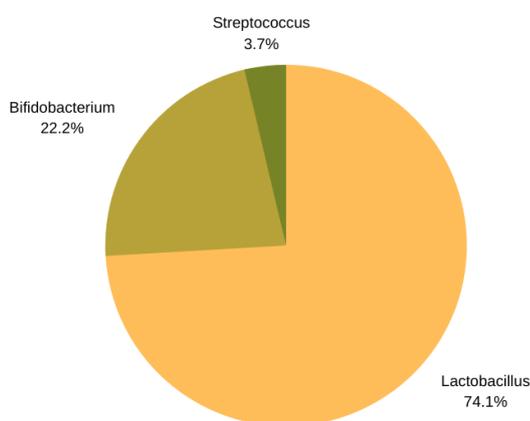


Figura 5. Distribuição dos estudos em animais experimentais por tipo de cepa para o tratamento probiótico adjuvante ao câncer. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em animais, encontrados para a estratégia de busca adotada)

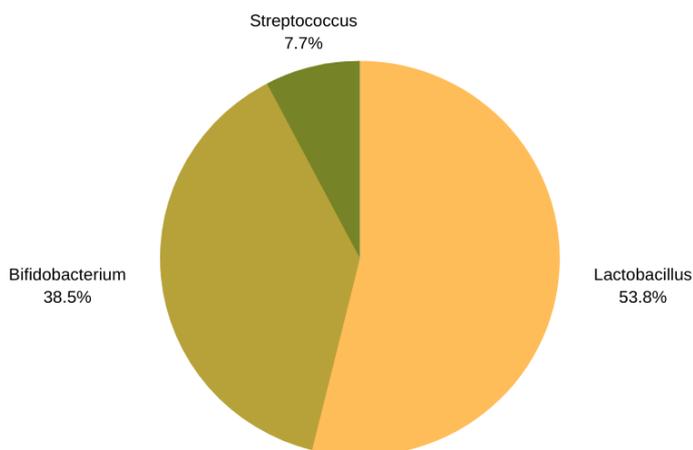


Figura 6. Distribuição dos estudos em humanos por tipo de cepa para o tratamento probiótico adjuvante ao câncer. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada)

Em concordância, mais recentemente, Hadad e colaboradores (2019), demonstraram a atividade anticancerígena da cepa *Lactobacillus rhamnosus* em ratos induzidos ao câncer colorretal. A melhora do quadro de inflamação e resposta imunológica foram evidenciadas quando ratos que receberam tratamento com  $10^9$  UFC de *L. rhamnosus* apresentaram redução dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), logo, redução de morte celular, e aumento dos níveis de IL-6 e IL-10 (citocinas anti-inflamatórias) quando comparados ao grupo controle que não recebeu tratamento com probióticos (Haddad, et. al, 2019).

A partir da inserção das cepas na alimentação dos animais, os estudos analisaram diferentes desfechos histológicos (40,5%), bioquímicos (32,4%), celulares (16,2%) e moleculares (10,8%), como ilustrado na Figura 7. Em relação aos desfechos em humanos, os do tipo funcionais ontemplaram 61% dos estudos, enquanto desfechos bioquímicos (16,7%), histológicos (11,1%) e moleculares (11,1%) apareceram em seguida (Figura 8). Dentre os desfechos funcionais, os principais parâmetros verificados incluíram melhora do quadro de diarreia (58,3%) e ocorrência/gravidade de mucosite (16,7%). Foram analisados também a ocorrência de náuseas e vômitos e complicações pós operatórias (8,3%), conforme mostra a Figura 9.

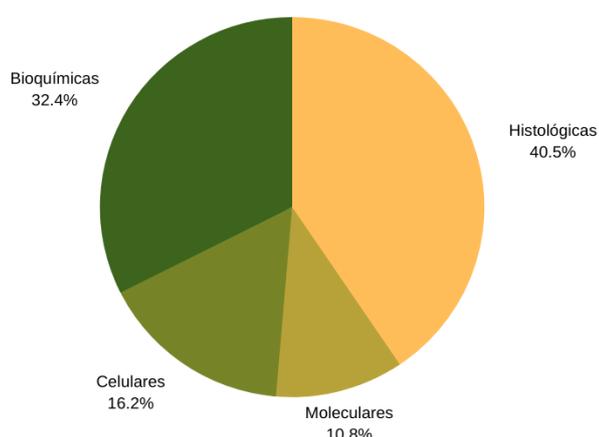


Figura 7. Distribuição dos estudos em animais que avaliaram desfechos moleculares, celulares, bioquímicos e histológicos do tratamento com probióticos. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em animais, encontrados para a estratégia de busca adotada)

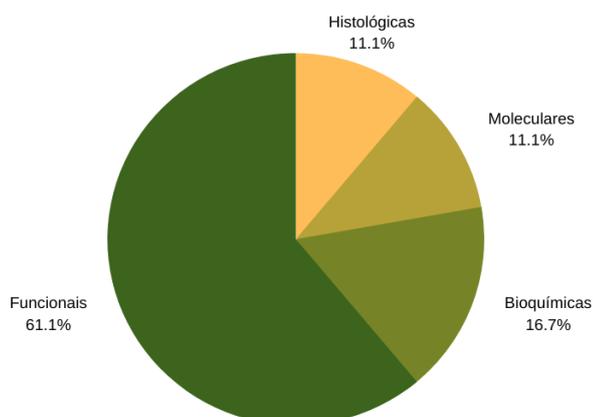


Figura 8. Distribuição dos estudos em humanos que avaliaram desfechos moleculares, bioquímicos, funcionais ou histológicos do tratamento com probióticos. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada).

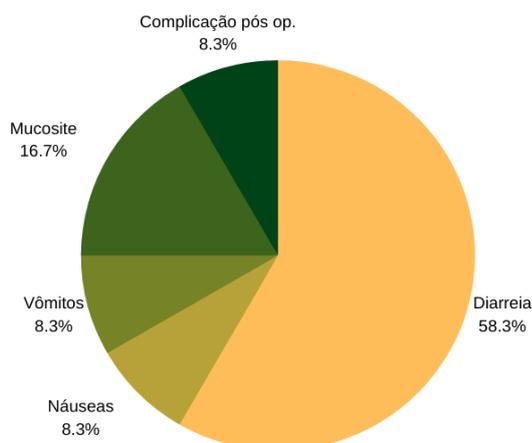


Figura 9. Distribuição dos estudos em humanos que avaliaram melhora dos parâmetros mucosite, diarreia, náuseas, vômitos ou complicações pós operatório. (Frequência relativa à parcela de estudos realizados em humanos, encontrados para a estratégia de busca adotada).

Conforme o exposto acima, a maioria dos estudos trouxe achados que contribuem para a compreensão dos objetivos da nossa revisão, mostrando efeitos positivos do uso de probióticos no tratamento de câncer induzido (em animais) ou pelo menos algum efeito funcional benéfico em pacientes diagnosticados com a doença.

Correlacionando os dados funcionais observados em humanos com possíveis mecanismos fisiopatológicos, especialmente histológicos e morfológicos observados

em animais, Genaro et. al, 2019, no grupo de ratos que, após indução de câncer colorretal, recebeu tratamento probiótico diário durante 10 semanas consecutivas, relatou características histológicas favoráveis em comparação com o grupo que não recebeu as cepas probióticas. A administração, por gavagem, de cápsulas compostas por  $2 \times 10^{10}$  UFC dos microorganismos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium lactis* e *Bifidobacterium bifidum*) auxiliou na inibição da progressão do tumor, uma vez que reduziu o número de criptas aberrantes e de lesões observadas na histologia do órgão.

Esses achados histológicos parecem ser a principal alteração modificável pelo uso desse recurso nutricional no tratamento de cancer. Isso porque a formação e multiplicidade de criptas aberrantes também foi analisada por Liboredo, et. al, anos antes, em 2013, quando dividiu os animais de acordo com as cepas probióticas que foram utilizadas. O grupo Lac recebeu tratamento com *Lactobacillus delbrueckii*; grupo Bif recebeu tratamento com *Bifidobacterium animalis*; grupo Lac/Bif recebeu ambas as cepas e grupo Sb foi tratado com *Saccharomyces boulardii* (foram administradas  $3 \times 10^8$  UFC/ml, exceto no grupo Lac/Bif que recebeu essa dose de cada bactéria). Foi observada uma redução de 55.7% e 45.1% no número médio de focos de criptas aberrantes nos grupos Lac e Bif, respectivamente, enquanto o grupo Sb teve uma redução de apenas 6.12%. Curiosamente, nenhum efeito positivo foi observado quando as cepas foram administradas concomitantemente no grupo Lac/Bif. Além disso, a multiplicidade das criptas foi significativamente reduzida apenas no grupo Lac (52,2%), sendo minimamente observada no grupo Bif (3,3%) e Sb (0,8%) e foi aumentada em 35,8% no grupo Lac/Bif.

Para avaliar a administração de cepas probióticas em animais por um período mais longo, Irecta-Nájera, et. al, 2017 comparou os resultados experimentais com tratamento de 31 semanas de *Lactobacillus casei* na dose de  $10^6$  UFC/camundongo com animais que foram induzidos ao desenvolvimento do câncer. Os resultados conferem com os achados pelos outros estudos abordados na presente revisão, visto que foi observada uma quantidade significativamente reduzida no número de criptas aberrantes por foco no grupo tratado ( $23 \pm 2,5$ ) quando comparados com o grupo controle ( $72 \pm 6,5$ ).

Na busca por relações entre as adaptações benéficas na histologia do tecido e os mecanismos envolvidos com a função do mesmo (como a absorção e a clivagem de moléculas), os glicoconjugados parecem ter um importante papel no entendimento sobre o tratamento de câncer (ARAFÁ, 2009). Reforçando essa hipótese, Asha, 2012 e Abdelali et. al, 1995 demonstraram que, quando ratos foram tratados com cepas probióticas ( $2 \times 10^8$  UFC/kg/dia e  $6 \times 10^9$  UFC/dia, respectivamente) de *L. plantarum*, *L. fermentum* e *Bifidobacterium*, além de verificarem redução do número e da multiplicidade de criptas aberrantes por foco, ambos os estudos observaram redução da atividade de enzima  $\beta$ -glucosidase (enzima responsável por catalisar a reação de quebra de carboidratos complexos e pela formação de produtos mutagênicos e cancerígenos) (de Moreno, 2005), atribuindo isso à adição de probióticos na dieta.

De maneira complementar ao estudo citado acima (de Moreno, 2005), Desrouillères e colaboradores (2016) estudou as alterações de criptas aberrantes e da atividade da enzima  $\beta$ -glucuronidase. Foram utilizadas  $5 \times 10^9$  UFC/g com três linhagens de formulações probióticas, sendo elas *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus rhamnosus* que foram adicionadas a diferentes componentes (leite fermentado inteiro, pellet de leite fermentado, sobrenadante de leite fermentado e componentes celulares isolados – “cell wall”). Os resultados mais expressivos em relação à contagem total de criptas aberrantes foram observados nos grupos de sobrenadante e pellet de leite fermentado (>50%), seguidos de leite fermentado inteiro (43%) e “cell wall” (34%). A atividade da enzima foi menor nos grupos de leite fermentado inteiro e pellet de leite fermentado, com uma redução de 36 e 31%, respectivamente, em relação ao controle, o que, provavelmente, se deve à maior capacidade de influência na atividade hepática e enzimas fecais (Desrouillères, et. al, 2016).

Importante ressaltar que esse efeito benéfico enzimático parece estar presente mesmo em doses menores, de  $2 \times 10^8$  células/ml de *Lactobacillus delbrueckii* e *Streptococcus thermophilus* em outros estudos (LeBlanc, 2005). Para isso, os animais foram tratados por um período mais longo, desde a oitava semana até o sexto mês do experimento. Assim, um tratamento sutil e de seguimento continuou mostrando níveis de atividade da enzima reduzido ou semelhante ao grupo controle e ao grupo que recebeu componentes alimentares como iogurte. Estudos prévios com outras cepas

em concentrações similares também demonstraram os mesmos efeitos positivos, avaliando ainda melhora no conteúdo de IgA secretora (O'Mahony, et. al, 2001 e Perdígón, 1998).

Estudos mais antigos também já traziam desfechos nesse sentido, como em Rowland e colaboradores (1998), mas especialmente a partir do preparo de dietas que continham *Bifidobacterium longum* isolado, inulina isolada e junção de *B. longum* com inulina. Os animais foram tratados com duas doses de azoximetano (OMA) (administrado via subcutânea) para indução do câncer e, após a segunda dose, iniciaram o uso de  $2 \times 10^{10}$  UFC/kg/dia. Após o fim do experimento, foram observados parâmetros como concentração de amônia (sintetizada a partir da degradação de proteínas e ureia e considerada um promotor de tumor) no conteúdo cecal, atividade da enzima  $\beta$ -glucosidade e número de criptas aberrantes por foco. A concentração de amônia, bem como a atividade da enzima, diminuiu significativamente (25-30%) ao alimentar os animais com dieta contendo inulina ou *B. longum* ou ambos, enquanto que a maior inibição da atividade da enzima foi observada no grupo que recebeu ambos (55%), seguida da dieta que continha apenas *B. longum* (30%). Em relação as criptas aberrantes, a adição de *B. longum* na dieta acarretou uma redução de 29% no número total, em relação ao grupo controle. Isso indica, mais uma vez a importância do uso de probióticos, associados ao consumo prebióticos, presentes em uma dieta saudável e balanceada (Rowland, et. al, 1998).

Entendendo a importância não só do tratamento, mas ainda da prevenção do desenvolvimento de alterações negativas do câncer, há ainda relatos de estagnação no desenvolvimento de tumor em animais que receberam probióticos ao final de 20 semanas de tratamento (Pérdigon, 1997). De acordo, Mahony (2001) observou transformação neoplásica em 50% dos animais controle com 20% de mortes e nos ratos experimentais, apenas 10% apresentou tumores e nenhuma morte. Isso reforça a hipótese de que alimentos contendo probióticos apresentam potencial anti-inflamatório, antitumoral e aumentam a capacidade de sobrevivência no trato gastrointestinal com posterior ação inibitória no próprio crescimento tumoral, o que impacta diretamente na redução da mortalidade, ao menos, experimental.

Essa redução na taxa de mortalidade, com cepas e concentrações similares, parece estar relacionadas à um aumento significativo de células CD4+ e redução da proporção CD4+/CD8+ (Woo-Lee, 2004), redução na concentração de IL-6 (mesmo que a concentração de IL-10 não se altere) (Aragón, 2015); redução da expressão de marcadores inflamatórios como TNF- $\alpha$ , proteína fosforilada IKK e aumento de IL-10 (Mendes, et. Al, 2018), concordando com a ideia da ação probiótica, ainda, na modulação da ativação de vias inflamatórias durante o processo cancerígeno.

Dentre os processos modulados pelo uso de probióticos, seguimentos experimentais de mesmo desenho também avaliaram a expressão de enzimas importantes no processo de inflamação e oncogênese. Os achados sugestivos de redução significativa na incidência e na multiplicidade do tumor estão intimamente relacionados a uma redução significativa nos níveis de peroxidação lipídica e na expressão de proteínas como COX-2, bem como de P53 e Bcl-2, importantes indutores de apoptose e danos celulares por exacerbação inflamatória (Walia, et. Al, 2015 e 2018). Previamente já havia se observado uma redução expressiva da expressão de oncogenes e danos ao DNA quando do tratamento probiótico prévio mais ainda do que tardio (Kumar, 2011), entretanto os mecanismos envolvidos nessas modulações ainda estão sendo, gradativamente, desvendados.

Para somar a esses levantamentos anteriores, segundo Sharaf, et. al, 2018, a administração prévia de probióticos durante 6 semanas foi eficaz em reduzir a expressão das enzimas COX-2, NFK $\beta$  e  $\beta$ -catenina (pró-carcinogênicos). Porém, o estudo em questão utilizou, junto com as bactérias *Lactobacillus rhamnosus*, o anti-inflamatório celecoxibe. Foi demonstrado que a administração de ambos teve um potencial atitumorígeno superior do que quando administrados de maneira isolada, visto que a produção de substâncias antimicrobianas e a expressão de Bcl-2 foram aumentadas, levando a maior apoptose em tumores de cólon.

Dentre as hipóteses diretamente relacionadas com o benefício dos probióticos no tratamento de desordens oncológicas, especialmente o câncer colorretal, a inoculação de probióticos previamente à indução do tumor seria capaz de alterar a colonização intestinal e suprimir o desenvolvimento do mesmo. Para isso, Chen, 2012, dividiu animais em 3 tratamentos: com câncer induzido e sem tratamento, um com

tratamento preventivo com probióticos por 14 dias consecutivos (*Lactobacillus acidophilus* na dose de  $10^8$  UFC/camundongo/dia) e um terceiro que recebeu, durante o mesmo período de tempo, *Escherichia coli* na dose de  $10^8$  UFC/camundongo/dia. Os resultados foram consistentes com a hipótese levantada, visto que os animais pré inoculados com *L. acidophilus* apresentaram tumores com cerca de 50,3% do volume reduzido e, pelo menos, 40% de crescimento em comparação ao grupo não tratado e ao grupo que recebeu *E. coli*.

Estudos como este, que mostram benefício do tratamento pré e pós indução de câncer são ainda mais eficazes quando esse manejo é realizado em ambas as situações, ou seja, quando o acompanhamento é de seguimento, iniciando previamente à inoculação do tumor e se mantendo em um período posterior (Kumar, et. Al, 2011). Na maioria deles, o uso do gênero lactobacilos com doses na ordem de  $10^9$  UFC são os mais vistos, além de ser, aparentemente, uma dosagem viável para uso.

Descritos os mecanismos morfológicos, celulares e moleculares do benefício dos probióticos, revisamos os estudos em busca de indícios de desfechos de gravidade da doença. Apesar de não ser um consenso existe observação experimental de que o uso de probióticos também parece estar relacionado à menor morbimortalidade e maior taxa de sobrevivência. Animais alimentados com *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium* em um período de duas semanas, revelaram mortes precoces mais presentes nos animais que receberam dieta controle ou probióticos inativados (Seal, et. al, 2007). Além disso, uma observação importante que corrobora com muitos achados de complicações do tratamento em humanos é que nos animais que desenvolveram bacteremia e aumento de endotoxinas, após serem induzidos à enterite por radiação, as cepas probióticas ativas reduziram significativamente a incidência de contaminação por bactérias, mesmo que não tenha revertido às condições normais.

Finalmente, em relação aos estudos realizados com humanos, como mencionado anteriormente, os resultados estão mais relacionados com aspectos funcionais. Assim, estudos relacionam modulação nos sintomas causados pela doença e pelo tratamento da mesma, como diarreia, constipação, náuseas, vômitos,

complicações pós operatório (quando necessário), necessidade de doses quimioterápicas, ocorrência e gravidade de mucosite, entre outros. Como exposto na Figura 9, a maioria dos estudos avaliaram a ocorrência de diarreia nos indivíduos e, com esse intuito, Chitapanarux, et. al, 2010, ao avaliar a gravidade de diarreia após tratamento com *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*, verificou que os pacientes apresentaram consistência fecal significativamente melhorada e redução da frequência do quadro de diarreia. Essa frequência ficou na ordem de 32 e 9% de pacientes que necessitaram de medicamento antidiarreico nos grupos placebo e probiótico, respectivamente.

Em conformidade com o exposto acima, Osterlund, et. al, 2007 verificou uma redução na dose quimioterápica devido à toxicidade intestinal em 21% dos pacientes com câncer colorretal que receberam tratamento probiótico com *Lactobacillus rhamnosus* na dose de  $2 \times 10^{10}$  e em 47% dos que receberam placebo. Assim, a frequência de diarreia também foi reduzida (37 e 22% para o grupo placebo e probiótico, respectivamente). Resultado semelhante foi confirmado por Lee, et. al anos mais tarde (2014), em estudo que a proporção de pacientes com sintomas intestinais foi de 45,7% no grupo probiótico e 62,5% no grupo placebo, sem nenhum efeito colateral prejudicial relatado.

Visto que a colonização bacteriana é um fator relevante para determinar as condições da microbiota intestinal e, portanto, importante para a prevenção e/ou tratamento do câncer colorretal, Hibberd, et. al, 2017 analisou as alterações na diversidade microbiana em indivíduos diagnosticados com câncer de cólon estágio I-III. A dose probiótica consistiu em  $1,4 \times 10^{10}$  UFC de *Bifidobacterium lactis*,  $7 \times 10^9$  UFC de *Lactobacillus acidophilus* e 0,63g de inulina. As amostras fecais dos pacientes foram analisadas no momento da cirurgia e os pacientes que receberam tratamento probiótico apresentaram maior abundância de bactérias produtoras de butirato do filo Firmicutes e Clostridiales, sendo nitidamente enriquecidos com bactérias do filo Firmicutes em geral, comparada com o grupo placebo (77% vs. 63%). Resultados semelhantes foram encontrados quando  $9 \times 10^9$  UFC de 4 linhagens de lactobacilos foram administradas em pacientes 1 semana após ileostomia, durante 12 meses (Gionchetti, et. al, 2003), verificando então, que a suplementação probiótica foi capaz de enriquecer a microbiota intestinal.

Posteriormente, no sentido de compreender mecanisticamente a melhora dos efeitos funcionais reportados também em humanos, assim como descrito para os estudos em animais, protocolos de avaliação celular e molecular foram conduzidos. Assim, o uso de cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* trouxeram achados que demonstram uma redução significativa nos níveis de marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22 quando comparados com grupos placebos, que apresentavam níveis elevados. Os resultados foram semelhantes tanto para a intervenção durante 8 semanas, quanto para o período mais longo de 6 meses (GOLKHALKALI, et. al, 2017; ZAHARUDDIN, et. al, 2019). Anteriormente a isso, apenas avaliações de marcadores inflamatórios séricos mais generalistas, como a proteína C reativa (PCR) haviam sido realizados, mas também com benefício significativo na redução dos níveis séricos (de OLIVEIRA, et al. 2012).

Ainda que o foco dessa revisão tenha sido destacar os efeitos em um tipo específico de câncer, o intestinal e mais especificamente o colorretal, justamente em virtude da quantidade de estudos encontrados com a estratégia de busca proposta, ressaltamos ainda alguns outros modelos importantes. Recentemente, pacientes portadores de Leucemia Aguda (Reyna-Figueroa, 2019), também exibiram diferença de 5,4 para 1,6 eventos gastrointestinais por pacientes quando foram tratados com probióticos. Apesar dos estudos serem conduzidos, principalmente, por cepas de *Lactobacillus*, esses achados também foram significativos quando foi adicionado *Bifidobacterium* ao tratamento, visto que os pacientes do grupo probiótico não apresentaram nenhum caso de diarreia grave, enquanto no grupo placebo foi relatado em 17,9% dos indivíduos, favorecendo inclusive a redução do uso de medicamento antidiarreico (Linn, 2018).

Também nesse sentido, Jiang, et. al, 2019 conduziu um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que incluiu pacientes diagnosticados com carcinoma nasofaríngeo, que foram separados de maneira aleatória para receber, em uma proporção de 2:1, 3 cápsulas de probióticos 2x/dia (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis* e *Enterococcus faecium*) ou placebo. O grupo placebo apresentou maior ocorrência de mucosite de grau 3 e 4 (54,29% e 45,71%, respectivamente) em relação ao grupo probiótico (21,88% e 15,63%). Também foi observado que a combinação probiótica foi capaz de restaurar os níveis de células T CD4+, CD8+,

CD3+, hemoglobina e linfócitos ao nível normal. Aparentemente, os efeitos benéficos desse recurso adjuvante ocorrem mesmo em tipos de câncer menos relacionados com o trato gastrointestinal, como é o caso de câncer de cabeça e pescoço. Foi o reportado por um estudo caso-controle duplo cego em que indivíduos tratados com probióticos na dose de  $2 \times 10^9$  *Lactobacillus brevis* também responderam positivamente, reduzindo a incidência de mucosite grau III ou IV (52 e 77% nos grupos probióticos e placebo, respectivamente) e aumentando a proporção livre de mucosite (28 e 7%) (SHARMA et al., 2012).

Como seguimento cronológico da doença, também buscamos evidências da capacidade dos indivíduos em finalizar o tratamento anticâncer, bem como o surgimento de complicações decorrentes do tratamento. Pelo menos um estudo prospectivo, controlado e randomizado realizado durante um ano demonstrou, com o uso de oito culturas bacterianas (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*), que todas as complicações estavam mais presentes no grupo placebo e que a probabilidade de ocorrência de infecções pós cirúrgicas foi de 1,5x maior neste. Com vistas à conclusão do tratamento, o número de pacientes que o finalizaram foi 31% superior quando administradas as cepas probióticas (BAJRAMAGIC, et. al, 2019).

Em suma, a administração de cepas probióticas no tratamento de diferentes tipos de câncer se mostrou, entre os artigos analisados, eficiente em auxiliar o tratamento anticâncer, visto que apresentou potencial antitumorigênico e/ou antimutagênico em diferentes situações, tanto em animais quanto em humanos.

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados dessa revisão narrativa apontam para importantes pontos do uso adjuvante de probióticos no tratamento anticâncer. Esta estratégia foi capaz de atenuar alguns dos principais sintomas gastrointestinais decorrentes do tratamento anticâncer; reduzir o uso de medicamentos; restaurar os níveis de marcadores inflamatórios; melhorar os aspectos histológicos da mucosa acometida e/ou reduzir o crescimento e surgimento de células tumorais.

Experimentalmente, os efeitos benéficos são evidentes, porém, em relação às recomendações clínicas, ainda são necessários mais estudos para que essa seja feita de maneira assertiva, já que as doses utilizadas diferem bastante de um estudo para outro, assim como os tipos de cepas utilizadas. Além disso, apesar de haver estudos nos diferentes tipos de câncer, a maioria conduziu experimentos com câncer colorretal, tornando-se necessária uma realização mais ampla nos outros tipos de câncer. Portanto, o uso de combinações bacterianas ainda não está clara o suficiente a ponto de suportar uma recomendação específica.

Conclui-se, então, que os resultados acerca do uso de probióticos no tratamento do câncer são promissores inclusive em humanos. Os efeitos benéficos parecem mais claros em câncer colorretal e com cepas de lactobacilos na ordem de pelo menos  $10^8$  UFC, entretanto mais estudos controlados devem ser conduzidos para que, em breve, essa seja uma opção a ser incluída na recomendação clínica para auxílio do manejo da doença.

## REFERÊNCIAS

1. ABDELALI, Hasnaà, Cassand P, Soussotte V, Daubeze M, Bouley C, Narbonne JF. Effect of dairy products on initiation of precursor lesions of colon cancer in rats. *Nutr Cancer*. 1995.
2. ANDERS, Jane.; Soler, V. et. al. Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 33, n. 4, 2000.
3. ARAFA, Hossam M. Possible contribution of beta-glucosidase and caspases in the cytotoxicity of glufosfamide in colon cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2009.
4. ARAGÓN, Félix, Carino S, Perdigon G, de Moreno de LeBlanc A. Inhibition of Growth and Metastasis of Breast Cancer in Mice by Milk Fermented With *Lactobacillus casei* CRL 431. *J Immunother*. 2015.
5. ASHA, Gayathri D. Synergistic impact of *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* and vincristine on 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis in mice. *Exp Ther Med*. 2012.
6. BAJRAMAGIC, Salem et al. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2019.
7. BRAY, Freddie Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018.
8. BRASIL, Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de bases técnicas da oncologia – Sistemas de informações ambulatoriais. 2013.
9. CHEN, Chien-Chang, Lin WC, Kong MS, et al. Oral inoculation of probiotics *Lactobacillus acidophilus* NCFM suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra-intestinal tissue. *Br J Nutr*. 2012.
10. CHITAPANARUX, Imjai, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol*. 2010.
11. DE MORENO, Maria Alejandra; Perdigon, Gabriela del Valle; Reduction of  $\beta$ -Glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. *Sociedade Latinoamericana de Microscopia Electrónica. Centro Regional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas*. 2005.
12. DE OLIVEIRA, Ana Livia, Aarestrup FM. Nutritional status and systemic inflammatory activity of colorectal patients on symbiotic supplementation. *Arq Bras Cir Dig*. 2012.

13. DESROUILLERES, Keryllyn., Milette, M. et. al. Cancer preventive effect of a specific probiotic fermented milk components and cell walls extracted from a biomass containing *L. acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC8OR, and *L. rhamnosus* CLR2 on male F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *Journal of Functional Foods*. 2016.
14. EL-KHADRAGY, Manal F, Nabil HM, Hassan BN, et al. Bone Marrow Cell Therapy on 1,2-Dimethylhydrazine (DMH)-Induced Colon Cancer in Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2018.
15. GENARO, Sandra Cristina, Lima de Souza Reis LS, Reis SK, Rabelo Socca EA, Fávoro WJ. Probiotic supplementation attenuates the aggressiveness of chemically induced colorectal tumor in rats. *Life Sci*. 2019.
16. GIONCHETTI, Paolo, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003.
17. GOLKHALKHALI, Babak, Rajandram R, Paliany AS, et al. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018.
18. HADAD, Sahar El, Hazmi BA, Alhebshi A, Aldahlawi AM, Bassam RA. *Lactobacillus rhamnosus* Enhances the Immunological Antitumor Effect of 5-Fluorouracil against Colon Cancer. *Pak J Biol Sci*. 2019.
19. HENRIQUE, Vanessa Alves et al. *Alimentos funcionais [e-book]: aspectos nutricionais na qualidade de vida*. 1. ed., Aracaju: Edifs, 2018.
20. HIBBERD, Ashley A, Lyra A, Ouwehand AC, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention *BMJ Open Gastroenterology*. 2017
21. INCA, Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva. *Consenso Nacional de Nutrição Oncológica*. 2ª edição. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
22. INCA, Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva. *Consenso Nacional de Nutrição Oncológica*. 2ª edição. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
23. IRECTA-NÁJERA, Cesar Antonio, Del Rosario Huizar-López M, Casas-Solís J, Castro-Félix P, Santerre A. Protective Effect of *Lactobacillus casei* on DMH-Induced Colon Carcinogenesis in Mice. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017.
24. ISLAM, Saif Ul. *Clinical Uses of Probiotics*. Medicine (Baltimore). 2016.
25. JIANG, Chunling, Wang H, Xia C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2019.
26. JUCA, Mario Jorge et al. Comparative study of 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane on the induction of colorectal cancer in rats. *J. Coloproctol. (Rio J.)*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p. 167-173, Sept. 2014.

27. KATO, Ikuo, Endo K, Yokokura T. Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor responses induced by tumor resection in mice. *Int J Immunopharmacol*. 1994.
28. KUMAR, Manoj, Verma V, Nagpal R, et al. Effect of probiotic fermented milk and chlorophyllin on gene expressions and genotoxicity during AFB<sub>1</sub>-induced hepatocellular carcinoma. *Gene*. 2011.
29. KUMAR, Satish R, Kanmani P, Yuvaraj N, et al. *Lactobacillus plantarum* AS1 isolated from south Indian fermented food Kallappam suppress 1,2-dimethyl hydrazine (DMH)-induced colorectal cancer in male Wistar rats. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012.
30. LEE, Jee-Yon, Chu SH, Jeon JY, et al. Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2014.
31. LEE, Jung-Woo, Shin JG, Kim EH, et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Sci*. 2004.
32. LIBOREDO, Juliana Costa et al . Effect of probiotics on the development of dimethylhydrazine-induced preneoplastic lesions in the mice colon. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo. 2013
33. LINN, Yee Htut, Thu KK, Win NHH. Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea Among Cervical Cancer Patients: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019
34. MARAGKOUDAKIS, Petros A., Zoumpopoulou, G., Miaris, C., Kalantzopoulos, G., Pot, B., & Tsakalidou, E. Probiotic potential of *Lactobacillus* strains isolated from dairy products. *International Dairy Journal*. 2006.
35. MCFARLAND, Lynne V. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015
36. MEDEIROS, Horácio Pires; TEIXEIRA, Elizabeth. Metodologia da pesquisa para a enfermagem e saúde: Resenha de livro. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília , v. 69, n. 5, 2016.
37. MENDES, Maria Caroline S, Paulino DS, Brambilla SR, Camargo JA, Persinoti GF, Carvalheira JBC. Microbiota modification by probiotic supplementation reduces colitis associated colon cancer in mice. *World J Gastroenterol*. 2018.
38. MORAES, Fernanda. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2007.
39. OLIVEIRA, Maricê Nogueira de et al . Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 1-21, Mar. 2002.

40. O'MAHONY, L, Feeney M, O'Halloran S, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001.
41. OSTERLUND, P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer.* 2007.
42. PADILHA, Patricia de Carvalho, Pinheiro RL. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 2004.
43. PERDIGÓN, Gabriela, Valdez JC, Rachid M. Antitumour activity of yogurt: study of possible immune mechanisms. *J Dairy Res.* 1998.
44. PINHO, NB, Oliveira, GPC, et. al. *Terapia Nutricional na Oncologia.* Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Associação Brasileira de Nutrologia. 2011.
45. PINTO, Cristiana & Alves, Patrícia & Frasco, Joana. (2019). Efeito dos probióticos na erradicação do *Helicobacter pylori*: uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Clínica Geral.*
46. REYNA-FIGUEROA, Jesus, Barrón-Calvillo, Elsa, et. al. Probiotic Supplementation Decreases Chemotherapy-induced Gastrointestinal Side Effects in Patients With Acute Leukemia, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2019.
47. ROWLAND, IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis.* 1998.
48. SEAL, Mg, Naito Y, Barreto R, Lorenzetti A, Safran P, Marotta F. Experimental radiotherapy-induced enteritis: a probiotic interventional study. *J Dig Dis.* 2007.
49. SHARAF, Leila Kaeid, Sharma M, Chandel D, Shukla G. Prophylactic intervention of probiotics (*L.acidophilus*, *L.rhamnosus* GG) and celecoxib modulate Bax-mediated apoptosis in 1,2-dimethylhydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *BMC Cancer.* 2018.
50. SHARMA, Atul, Rath GK, Chaudhary SP, Thakar A, Mohanti BK, Bahadur S. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer.* 2012.
51. VANDENPLAS, Yvan; HUYS, Geert; DAUBE, Georges. Probiotics: an update. *J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre* , v. 91, n. 1, p. 06-21, Feb. 2015.
52. WALIA, Sohini, Kamal R, Dhawan DK, Kanwar SS. Chemoprevention by Probiotics During 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Colon Carcinogenesis in Rats. *Dig Dis Sci.* 2018.

53. WALIA, Sohini, Kamal R, Kanwar SS, Dhawan DK. Cyclooxygenase as a target in chemoprevention by probiotics during 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in rats. *Nutr Cancer*. 2015.
54. ZAHARUDDIN, Liyana, Mokhtar, N.M., Muhammad Nawawi, K.N. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol* 19, 131 2019.
55. ZHAO, Rui, Wang Y, Huang Y, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: A prospective randomized and controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017.