

A UTILIZAÇÃO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS COMO AGENTE TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

Pablo Freitas Gonçalves (1); Dêmia Kellyani Eleoterio Veiga (4)

Faculdade Maurício de Nassau, Campus: Unidade I, Campina Grande – PB; pablopfg.cel@gmail.com

Resumo: O câncer é uma patologia que se caracteriza por um crescimento desordenado de uma população de células que escapam da regulação normal de crescimento, replicação e de diferenciação e que possuem a capacidade de invadir tecidos circundantes ou distantes. A etiologia do câncer colorretal envolve uma complexa interação entre fatores genéticos individuais e fatores de ordem ambiental, principalmente a dieta. Trata-se de uma revisão bibliográfica conduzida a partir de pesquisas realizadas em livros, monografias, revistas e artigos científicos, publicados no período compreendido entre os anos de 2000 a 2016. A ligação entre desequilíbrio da microbiota intestinal e o desenvolvimento do câncer colorretal concentra-se na ideia de que agentes potencialmente carcinogênicos e agentes causadores de câncer de fonte não-alimentar, como tabaco, são bioativados por sistemas de enzimas das bactérias intestinais. Estas bioativações podem levar a ocorrência de câncer numa velocidade maior em intestinos com populações microbianas desequilibradas. As evidências científicas mostram-se favoráveis a utilização de prebióticos e probióticos no tratamento e prevenção do câncer colorretal, sendo que, o uso de simbióticos mostraram melhores resultados que o uso de prebióticos e probióticos de forma isolada, no tratamento deste câncer.

Palavras-chave: Microbiota intestinal, Nutrição funcional, Neoplasias, Disbiose.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia que se caracteriza por um crescimento desordenado de uma população de células que escapam da regulação normal de crescimento, replicação e de diferenciação e que possuem a capacidade de invadir tecidos circundantes ou distantes. Essencialmente, as neoplasias resultam da função celular anormal, sendo estas anormalidades decorrentes de alterações na estrutura nucleotídica do DNA, conhecidas como mutações (WISEMAN, 2011). A etiologia do câncer colorretal (CCR) tem sido melhor compreendida devido ao

desenvolvimento em genética e biologia celular. Esta etiologia envolve uma complexa interação entre fatores genéticos individuais e fatores de ordem ambiental, principalmente a dieta. Está suficientemente documentado a estreita ligação entre microbiota intestinal e o maior risco para desenvolvimento de câncer colorretal. Do mesmo modo, sabe-se que uma microbiota saudável é dependente de uma dieta equilibrada que forneça ao intestino substratos capazes de promover a proliferação de bactérias benéficas, em detrimento de colônias patogênicas. Dentre os componentes alimentares responsáveis pela saúde do

intestino, destacam-se os prebióticos e os probióticos. Os prebióticos são nutrientes pertencentes ao grupo das fibras alimentares que não sofrem processo de digestão completa, mas são fermentados por bactérias intestinais. O resultado desta fermentação são substratos que propiciam proteção ao intestino contra a ocorrência de diversas patologias, dentre as quais lesões pré-neoplásicas. Diante de sua gravidade, salienta-se a importância de se reconhecer medidas que possam ter influências na diminuição do risco para o desenvolvimento do câncer colorretal, assim como interferências terapêuticas em seu tratamento (INCA, 2003).

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi conduzida a partir de pesquisas realizadas em livros, monografias, revistas e artigos científicos, publicados no período compreendido entre os anos de 2000 a 2016. A busca dos artigos científicos foi efetuada através das bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Utilizou-se os seguintes descritores: Câncer Colorretal, Alimentos funcionais, Neoplasias, Probióticos, Probióticos e Simbióticos.

Neste trabalho considerou-se importante para seleção dos artigos, aqueles que abordassem as questões relativas a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos no

tratamento do câncer colorretal, através de alimentos e formulações específicas como agente preventivo e terapêutico da neoplasia.

A pesquisa retornou 50 artigos, sendo selecionados 7, que atenderam a todos os critérios de seleção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer colorretal origina-se primariamente de pólipos colorretais, que são projeções ou elevações da superfície da mucosa colorretal, originando-se de qualquer camada da parede intestinal. Dividem-se de acordo com a sua histologia em: neoplásicos, hamartomatosos, inflamatórios e hiperplásicos. Estas alterações no epitélio colônico conhecidas como lesões benignas, evoluem para lesões malignas, denominados adenocarcinomas (ROSSI et al 2004; BODGER, 2000).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2007) os fatores nutricionais relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer colorretal são: dieta com base em gordura animal, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais (alimentos ricos em fibra), além do consumo excessivo de álcool e tabagismo. Dentre estes agentes, os metabólicos dos ácidos graxos (sais biliares) gerados pelo metabolismo de gorduras e proteínas animais seriam os elementos determinantes de alterações epiteliais, podendo culminar com o

desenvolvimento de células neoplásicas no cólon.

A ligação entre desequilíbrio da microbiota intestinal e o desenvolvimento do câncer colorretal concentra-se na ideia de que agentes potencialmente carcinogênicos e agentes causadores de câncer de fonte não-alimentar, como tabaco, são bioativados por sistemas de enzimas das bactérias intestinais. Estas bioativações podem levar a ocorrência de câncer numa velocidade maior em intestinos com populações microbianas desequilibradas (MATHAI, 2002). O maior volume de massa fecal teria efeito diluente e o trânsito intestinal mais rápido reduziria o tempo de contato de carcinógenos com o epitélio. A ingestão diária de polissacarídeo não-amido (fibra prebiótica) aumenta o peso das fezes, onde ocorre relação inversa entre peso das fezes e incidência de câncer de cólon (MARQUES; WAITZBERG, 2000).

O mecanismo de ação das fibras no epitélio colônico envolve eventos físicos: alteração do tempo de trânsito intestinal, diluição do bolo fecal, aderência física ou química de agentes mutagênicos e efeitos secundários: geração de produtos da fermentação bacteriana e alteração do pH luminal (COPPINI et al, 2000). Ainda segundo Coppini et al (2000), a carência de fibras aumenta o tempo de trânsito intestinal, elevando a concentração do conteúdo luminal

e permitindo maior contato de agentes nocivos e carcinógenos eventualmente presentes na luz com a mucosa colônica. A microbiota intestinal auxilia a conversão de fibras da dieta em AGCC e gases. O ácido butírico ou butirato é o alimento preferido dos colonócitos e é produzido pela ação da fermentação das bactérias intestinais sobre a fibra da dieta, particularmente os prebióticos. Reconhece-se que os AGCC exercem papel fundamental na fisiologia normal do cólon, no qual constituem a principal fonte de energia para os enterócitos e colonócitos, estimulam a proliferação celular do epitélio, o fluxo sanguíneo visceral e intensificam a absorção de sódio e água, ajudando a reduzir a carga osmótica de carboidrato acumulado (ALMEIDA et al, 2009). A formação de AGCC pela fermentação colônica, beneficia o epitélio intestinal, prevenindo a apoptose e consequentemente a atrofia da mucosa. No entanto, em células com carcinoma, o ácido graxo butirato tem demonstrado estimular a diferenciação, além de inibir a proliferação celular e induzir apoptose e inibir a angiogênese (DAVIS; MILNER, 2009). Além disso, o butirato protege as células do colón contra o dano ao DNA, que em nível molecular, tem demonstrado afetar a expressão gênica via fosforilação e acetilação de proteínas histonas, particularmente H3 e H14. A hiperacetilação das histonas interrompe as

interações iônicas com a espinha dorsal adjacente do DNA, criando cromatinas menos densas ou eucromatina e permite aos fatores de transcrição ativar genes específicos de proteção contra danos (DAVIS, MILNER, 2009).

Os prebióticos em concentrações altas e em tempo prolongado em contato com a mucosa, poderia afetar o processo de proliferação compensatória celular colônica (MARQUES, WAITZBERG, 2000). O papel desempenhado pelos prebióticos (inulina e oligofrutose) na redução da formação das criptas aberrantes, marcador pré-neoplásico precoce do potencial maligno no processo de carcinogênese do cólon, sugere que elas também tenham potencial para suprimir tal evento, por meio da modificação da microbiota do cólon (MARQUES, WAITZBERG, 2000).

Em um estudo realizado com intuito de determinar os efeitos do fruto-oligossacarídeos (FOS) da chicória e inulina de cadeia longa na apoptose associada com a carcinogênese, Hughes; Rowland (2001) alimentaram 18 ratos divididos em 3 grupos com: dieta basal; dieta basal com FOS (5%) ou dieta basal com a inulina (5%), durante 3 semanas. A média do número de apoptose foi consideravelmente maior no cólon dos ratos alimentados com FOS ($p=0.049$) e com inulina ($p=0.017$) em comparação ao grupo

alimentado somente com dieta basal. Este achado sugere que tanto a inulina de cadeia longa quanto o FOS exercem efeitos protetores nos estágios iniciais do desenvolvimento de câncer de cólon. O consumo de alimentos prebióticos fornecem substratos para as bactérias benéficas e neste processo alguns nutrientes são formados como vitamina K, vitamina B12, tiamina e riboflavina, além de gases e AGCC (BEYER, 2005). Um dado importante em relação aos fruto-oligossacarídeos (FOS) e a inulina, refere-se à quantidade administrada. Manning; Gibson (2004) estimaram que o consumo individual fosse de 4-8g/dia de FOS para que haja aumento significativo do número de Bifidobactérias no intestino humano. Gostner et al (2006) realizaram um estudo duplo-cego, placebo-controlado e cruzado, no qual o consumo de 30g de isomalte (açúcar modificado produzido a partir da beterraba possuindo propriedades prebióticas) por 4 semanas levou a um aumento de 65% na proporção de Bifidobactérias e a um aumento de 47% no total de Bifidobactérias comparadas à administração de sacarose.

Já os probióticos agem protegendo o hospedeiro contra a atividade carcinogênica, por meio de três mecanismos:

(1) os probióticos teriam capacidade de inibir as bactérias responsáveis por converter

substâncias pré-carcinogênicas, como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e nitrosaminas, em carcinogênicos;

(2) inibição direta à formação de células tumorais e

(3) capacidade de ligação e/ou inativação carcinogênica (ORRHAGE et al, 1994; ROWLAND, 1998). Além do efeito protetor ao câncer colorretal, os probióticos parecem ainda otimizar o sistema imunológico e inibir o crescimento de tumores já existentes. A administração de *Lactobacillus casei* relaciona-se com a indução de uma resposta antitumoral mediada por células T e a ativação de macrófagos, assim como a supressão da formação de tumores de cólon em camundongos. Já a ingestão de *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum*, aumentam o número de células que produzem IgA, aumentam a produção de macrófagos, anticorpos específicos contra determinados patógenos e fortalece a barreira da mucosa intestinal (PIMENTEL, BARBALHO, 2007).

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos anti-tumorais dos *Lactobacillus* incluem a inibição da atividade das enzimas relacionadas a carcinogênese produzidas pelas bactérias intestinais. Já o efeito anti-tumoral do *L. Casei* Shirota pode ser explicado por meio de efeito imunopotencializador (PIMENTEL, BARBALHO. 2007).

Segundo Denipote et al (2010), a administração conjunta de prebióticos e probióticos (simbióticos) possui efeito superior do que quando administrados separadamente.

CONCLUSÕES

As evidências científicas mostram-se favoráveis a utilização de prebióticos e probióticos no tratamento e prevenção do câncer colorretal, sendo que, o uso de simbióticos mostraram melhores resultados que o uso de prebióticos e probióticos de forma isolada, no tratamento deste câncer.

Com tudo, os estudos em humanos ainda são escassos, necessitando de mais estudos para uma prática terapêutica segura.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por tudo que tens me proporcionado.

Agradeço a orientadora e minha família por todo o suporte e auxílio.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L.B. et al. Disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. 2009; 24(1): 58-65.
- BEYER, P.L. Digestão, absorção, transporte e excreção de nutrientes. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause – Alimentos , Nutrição e Dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2005.
- BODGER, K. Colorectal câncer. **J R Coll Physicians**. London, 2000; 34:197-201.

COPPINI, L.Z. et al. Fibras alimentares e ácidos graxos de cadeia curta. In: WAITZBERG, D.L. ed. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

DAVIS, C.D.; MILNER, J.A. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. **Journal of Nutritional Biochemistry** 20 (2009) 743–752.

DENIPOTE, F.G. et al. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arquivos de Gastroenterologia**. vol. 47. n.1. São Paulo. jan/mar. 2010.

GOSTNER, A. et al. Effect of isomalt consumption on faecal microflora and colonic metabolism in healthy volunteers. **Br J Nutr** 2006;95:40–50.

HUGHES, R.; ROWLAND, I. Stimulation of apoptosis by two prebiotics chicory fructans in the rat colon. **Carcinogenesis** 2001; 22:43–47.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. **Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. **Falando sobre o Câncer de intestino**. Rio de Janeiro: INCA, 2003.

MANNING, T.S.; GIBSON, G.R. Microbial gut interactions in health and disease.

Prebiotics Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18: 287–98.

MARQUES, C.G.; WAITZBERG, D.L. Fibras alimentares e câncer. In: WAITZBERG, D.L. ed. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

MATHAI, K. Nutrição na idade adulta. In: MAHAN, L.K. editor. **ESCOTT-STUMP, S. Krause – Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 10 ed. São Paulo: Roca, 2002.

ORRHAGE, K. et al. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic bacteria. **Mutat Res**. 1994; 311:239-248.

PIMENTAL, G.D.; BARBALHO, S.M. Probióticos no tratamento do câncer: aspectos atuais. **Nutrição em Pauta**. ano 15. n.54. mai/jun. 2007.

ROSSI, B.M. et al. Classificação morfológica de pólipos colorretais. IN: NAKAGAVA, W.; FERREIRA, F. **Câncer de cólon, reto e ânus**. São Paulo: Lemar e Tecmed, 2004.

ROWLAND, I.R. et al. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. **Carcinogenesis**. 1998;19:281–5.

WISEMAN, M. Nutrição e câncer. In: MANN, J.; TRUSWELL, A. S. **Nutrição Humana**. vol.2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.