



A MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E A RESPOSTA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Modulation of gut microbiota and response to cancer treatment

Juliana Negrão Lordelo¹

Fabiane Valentini Francisqueti Ferron²

¹Discente do curso de Nutrição das Faculdades Integradas de Bauru

²Orientadora e Docente do curso de Nutrição das Faculdades Integradas de Bauru

Resumo

Desde o útero até os primeiros anos de vida do ser humano, é estabelecido seu Microbioma Intestinal, sob influência do meio externo como a microbiota materna na fase uterina, tipo de parto e aleitamento materno. O microbioma estabelecido nessa fase acompanhará o indivíduo durante toda a sua existência, tendo papel fundamental em sua saúde física e mental. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da modulação dessa microbiota, pela nutrição, na resposta do paciente ao tratamento de câncer. A microbiota intestinal mantém uma profunda relação mutualista com as células epiteliais da mucosa do hospedeiro e as células imunitárias. Estes microrganismos são úteis em atividades fisiológicas como a digestão, o metabolismo, a homeostasia epitelial e o desenvolvimento de tecidos linfóides associados ao intestino. Também metabolizam ácidos biliares e xenobióticos, sintetizam as vitaminas B e K, enquanto os seus antígenos e produtos metabólicos podem estimular a produção de citocinas contra potenciais agentes patogênicos. Esse enorme número de microrganismos influencia a suscetibilidade ao câncer, através da sua capacidade metabólica e influência na função das células imunitárias. Agentes patogênicos microbianos podem levar à tumorigênese em alguns casos de câncer, porém, uma composição alterada da microbiota comensal (disbiose), está associada a um número ainda maior de neoplasias malignas. Desta forma, estudos demonstram que a modulação da microbiota, através de probióticos e prebióticos, como coadjuvantes da imunoterapia, pode ser uma estratégia para melhorar o tratamento do câncer, atenuando efeitos colaterais e até mesmo ajudando na regressão do mesmo.

Palavras-chave: Microbiota; Microbioma Humano; Microbioma Intestinal, Modulação da Microbiota; Câncer.

Abstract

From the uterus to the first years of a human being's life, their Intestinal Microbiome is established, under the influence of the external environment such as the maternal microbiota in the uterine phase, type of birth and breastfeeding. The microbiome established at this stage will accompany the individual throughout their existence, playing a fundamental role in their physical and mental health. The objective of this work was to evaluate the effect of modulating this microbiota, through nutrition, on the

patient's response to cancer treatment. The intestinal microbiota maintains a profound mutualistic relationship with the host's mucosal epithelial cells and immune cells. These microorganisms are useful in physiological activities such as digestion, metabolism, epithelial homeostasis and the development of gut-associated lymphoid tissues. They also metabolize bile acids and xenobiotics, synthesize vitamins B and K, while their antigens and metabolic products can stimulate the production of cytokines against potential pathogenic agents. This enormous number of microorganisms influences susceptibility to cancer, through their metabolic capacity and influence on the function of immune cells. Microbial pathogens can lead to tumorigenesis in some cases of cancer; however, an altered composition of the commensal microbiota (dysbiosis) is associated with an even greater number of malignant neoplasms. In this way, studies demonstrate that modulation of the microbiota, through probiotics and prebiotics, as supporting immunotherapy, can be a strategy to improve cancer treatment, mitigating side effects and even helping in its regression.

Key words: Microbiota; Human Microbiome; Intestinal Microbiome, Microbiota Modulation; Cancer.

Introdução

Por definição, câncer é o nome dado a diversas doenças que apresentam um crescimento desordenado de células, que podem tanto atingir tecidos adjacentes quanto órgãos distantes (INCA, 2022). Depois das doenças cardiovasculares, é a segunda causa de óbito na maioria dos países desenvolvidos e também contribui significativamente para as taxas de mortalidade entre adultos nos países em desenvolvimento (OPAS, 2020).

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese, sendo caracterizado pelo crescimento descontrolado, disseminado e invasivo de células anormais resultantes de mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de agentes ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais, denominados carcinógenos. Nesse sentido, a carcinogênese é determinada pela exposição a esses agentes, em uma dada frequência e período de tempo, e pela interação entre eles. Assim, o processo de formação do câncer é lento e pode levar anos para que os sintomas da doença se manifestem (INCA, 2011).

Os tumores podem surgir em qualquer parte do corpo; no entanto, existem órgãos mais comumente afetados pela doença. Dentre os tipos mais comuns de câncer (em ordem alfabética) estão: Anal, Bexiga, Boca, Colo do útero, Corpo do útero, Esôfago, Estômago, Fígado, Infantojuvenil, Intestino, Laringe, Leucemia, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não Hodgkin, Mama, Ovário, Pâncreas, Pele melanoma,

Pele não melanoma, Pênis, Próstata, Pulmão, Sistema nervoso central, Testículo e Tireoide (OPAS, 2020).

Embora os fatores ambientais, especialmente estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados, representem de 80 a 90% das causas de câncer, a literatura tem reportado o papel da microbiota como influente no desenvolvimento da doença, especialmente em condições de disbiose intestinal, caracterizada pela alteração da composição e função do microbioma intestinal (CHENG; WU; YU, 2020). Ao mesmo tempo, a literatura também relata que microrganismos comensais presentes no intestino modulam a resposta imune durante o tratamento do câncer, o metabolismo dos medicamentos e influencia na interação entre a dieta e nutrientes do hospedeiro (GREATHOUSE *et al.*, 2022). Dessa forma, estudos sugerem que a microbiota intestinal tem impacto na imunidade do paciente com câncer de várias formas, podendo ajudar com uma resposta imune adaptável ao tratamento (HELMINK *et al.*, 2019). Assim, a modulação da microbiota torna-se alvo terapêutico para maior eficácia do tratamento oncológico. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da modulação dessa microbiota, pela nutrição, na resposta do paciente ao tratamento de câncer.

Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa que englobou artigos publicados no período de 2011 a 2023, em português e inglês, disponíveis nas seguintes bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library), Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual da Saúde) e na plataforma de buscas Google Acadêmico. As palavras-chave que direcionaram a busca foram: Microbiota, Microbiota Intestinal, Câncer, Modulação.

A formação do Microbioma Humano

No corpo humano existem trilhões de células microbianas, das quais com suas ações coordenadas, são muito importantes para a vida humana. O compartimento intestinal é o local de maior densidade dessas células microbianas, que formam uma complexa comunidade conhecida como microbiota intestinal. A microbiota intestinal pode conter microrganismos pertencer a qualquer uma dessas três denominações: *Archaea*, *Bacteria* e *Eukarya*, e também incluir vírus. Sabe-se que elas podem estabelecer relações complexas entre si e com o seu hospedeiro humano,

que vão desde a simbiose até o parasitismo, influenciando a saúde do hospedeiro durante toda a sua vida (SILVA *et al.*, 2019).

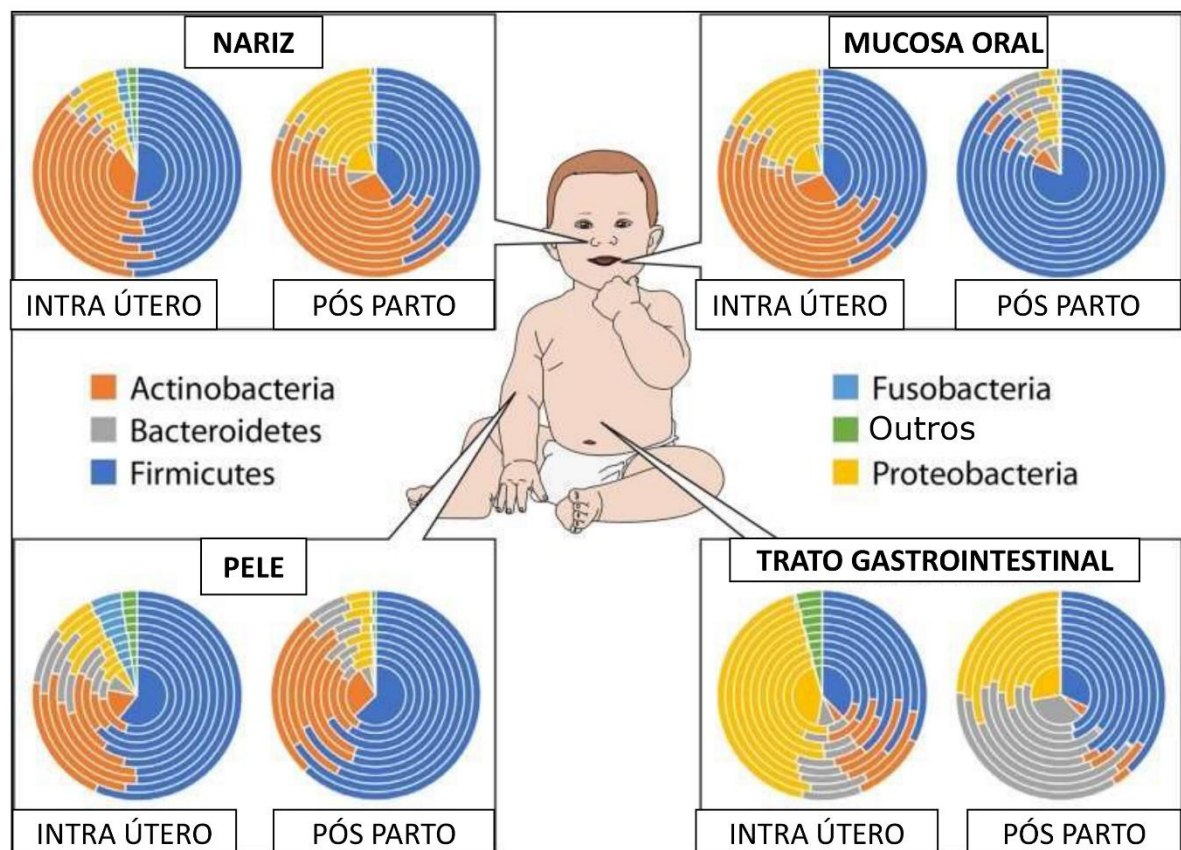
A colonização da microbiota se inicia logo após o nascimento. Desta forma, vários estudos correlacionam a forma que a composição e desenvolvimento inicial da microbiota humana pode afetar a saúde dos adultos. Diversos fatores influenciam a composição e desenvolvimento da microbiota intestinal humana, compreendendo: modo de nascimento, tipo de alimentação, idade gestacional no nascimento, idade materna, exposição a antibióticos no início da vida, ambiente circundante, hábitos de higiene, amamentação e obesidade materna (SILVA *et al.*, 2019).

A colonização da microbiota gastrointestinal do neonato é influenciada pelo contato com a microbiota presente na mucosa vaginal, e será diferente dos neonatos nascidos por parto cesáreo até os 7 (sete) anos de idade. Apesar de os nascidos por parto cesáreo não serem expostos à microbiota vaginal e fecal, criam um ambiente favorável para o desenvolvimento de sua própria microbiota, entretanto, o número de microrganismos provenientes do contato mãe-feto, será reduzido e sua microbiota será desenvolvida a partir de microrganismos que colonizam a pele materna e do próprio ambiente hospitalar. Estudos demonstram também, que bebês com 1 (um) mês de vida, nascidos por cesariana, apresentam menor número de bactérias no intestino, principalmente devido à diminuição do número de Bifidobactérias, e que há demora na colonização pelo filo Bacteroidetes e com menor diversidade microbiana total até entre os 2 (dois) e 7 (sete) anos de idade. Assim sendo, o parto cesáreo, pode gerar um microbioma anormal, podendo explicar a incidência crescente em crianças de asma, alergias, doença celíaca, diabetes, obesidade e doenças inflamatórias gastrointestinais. Nesse sentido, a literatura tem reportado que a composição da microbiota intestinal no recém-nascido (RN) tem ampla relação com o desenvolvimento do sistema imune por diversos mecanismos. Além da influência da microbiota, o sistema imune é ativado pelo trabalho de parto, através das contrações uterinas e hipóxia durante a passagem pelo canal do parto; assim sendo, RN que passa pelo canal vaginal, possui maior quantidade de leucócitos (SILVA *et al.*, 2019).

Outro ponto que deve ser levado em conta quando se fala em formação da microbiota de um bebê, é o fato de que durante a gestação, a microbiota intestinal da mãe tem grande influência na saúde do trato gastrointestinal do feto, e pode ser modulada pela dieta com a ingestão de prebióticos, probióticos e hortifrútis, pois como visto acima, há uma passagem de bactérias da mãe para o filho durante o parto e

durante a amamentação (PERBELIN *et al.*, 2019). Teria também o leite humano um papel relevante no estabelecimento e desenvolvimento desta microbiota intestinal, devido a sua composição específica que contém lactose, lipídeos e oligossacarídeos que por sua vez, são constituídos por cinco blocos de construção monossacáridos: glucose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) e o ácido siálico N-acetil-neuramínico (Neu5Ac). Esses oligossacarídeos presentes no leite materno humano são considerados compostos prebióticos naturais, pois estimulam ativamente o crescimento da microbiota intestinal do bebê (MILANI *et al.*, 2017).

Figura 1. A composição da Microbiota em vários locais do corpo e sua diferença no pré e pós parto.



Fonte: traduzida e adaptada de MILANI, *et al.* (2017).

Seis grupos microbianos principais formam a microbiota intestinal. São eles: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes* e *Fusobacteria*. No indivíduo adulto, há a predominância dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* que podem constituir até 90% do microbiota intestinal total (TURRONI *et al.*, 2020). As Bifidobactérias pertencem ao filo das Actinobactérias, e são

amplamente distribuídas entre os animais nas quais a prole recebe cuidados parentais, como os mamíferos, as aves e insetos sociais (abelhas formigas e cupins). Assim, pode-se explicar a causa da predominância das Bifidobactérias nesses animais, o que se dá pela transmissão direta de Bifidobactérias da mãe/cuidador para sua descendência. O intestino grosso do bebê é colonizado rapidamente pelas Bifidobactérias durante as primeiras semanas de vida, levando-nos à conclusão que seja devido, em parte, à seleção pelo leite materno (TURRONI *et al.*, 2020).

Em contrapartida, pelo fato de a microbiota intestinal participar da regulação da integridade e da função da barreira intestinal, agentes patogênicos, xenobióticos e alimentos podem perturbar a barreira intestinal, promovendo a inflamação sistêmica e os danos nos tecidos. Fatores genéticos e imunitários podem gerar uma predisposição dos indivíduos à disfunção da barreira intestinal, e as alterações na composição e função do microbiota intestinal são fundamentais para este processo (TOMASSO; GASBARRINI; PONZIANI, 2021).

Outro fator a ser considerado quando se fala em prejuízo da microbiota intestinal, é o uso de antibióticos que impedem o crescimento ou causam a morte das bactérias sensíveis, ocorrendo uma seleção de bactérias resistentes a vários tipos de droga (DIXIT *et al.*, 2021).

Assim, chama-se disbiose o desequilíbrio da comunidade microbiana em relação ao estado normal, uma condição que prejudica a homeostasia do hospedeiro por alterar a modulação imunitária, o metabolismo e a síntese de nutrientes, levando ao surgimento de doenças gastrointestinais, metabólicas, oncológicas, imunológicas e neuropsiquiátricas (DIXIT *et al.*, 2021).

Disbiose e câncer

Há uma relação de dependência dos seres humanos com suas bactérias comensais para a manutenção da saúde do mesmo. Se o equilíbrio desta comunidade comensal for perturbado, ela entra em disbiose, condição que tem demonstrado ser fator etiológico de câncer do cólon, gástrico, esofágico, pancreático, laríngeo, da mama e da vesícula biliar. A inflamação no organismo do hospedeiro causa e é agravada pela disbiose microbiana, ao mesmo tempo que há o aumento da vulnerabilidade aos patógenos (SHEFLIN; WHITNEY; WEIR, 2014).

As investigações acerca dessa interação entre bactérias patogênicas e carcinogênese, inicialmente centrou-se em patógenos individuais, como a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), e o seu potencial para iniciar e perpetuar a doença. Porém, recentemente há muitos estudos sobre o papel das bactérias comensais na proteção da saúde do hospedeiro acerca de processos nutritivos, imunomoduladores e metabólicos. Enfim, compreender o microbioma intestinal como um todo, fez com que se aprofundasse o entendimento dessa ecologia da comunidade microbiótica, que ao mudar do estado simbiótico para o disbiótico, altera e é alterado pela resposta imune e patogênica do hospedeiro, levando à iniciação ou progressão de inúmeros tipos de câncer (SHEFLIN; WHITNEY; WEIR, 2014).

Nos casos de câncer colorretal, estudos demonstram que há uma diferença na microbiota intestinal de indivíduos diagnosticados com a doença e indivíduos saudáveis. Um ambiente inflamatório no hospedeiro pode perturbar o equilíbrio da comunidade microbiana intestinal, através de metabólitos específicos, como a síntese de óxido nítrico (o nitrato é uma fonte de energia única para bactérias anaeróbicas facultativas, as tornando competitivas com aquelas que não utilizam nitratos, causando uma perturbação no equilíbrio da microbiota e levando à disbiose). A barreira e a função imunitária podem ser comprometidas pelas respostas pró-inflamatórias, possibilitando a passagem das bactérias pelas junções intestinais estreitas, intensificando essa resposta inflamatória (SHEFLIN; WHITNEY; WEIR, 2014).

Por apresentarem um contato estreito com o microbiota, o revestimento do estômago e do esôfago também são suscetíveis ao desenvolvimento de câncer, por conta da disbiose, sendo a infecção prolongada por *H. pylori*, a associação mais conhecida entre esses tipos de câncer e o microbioma intestinal. Porém, deve-se observar que nem todo indivíduo infectado por *H. pylori*, irá necessariamente desenvolver um desses tipos de câncer (SHEFLIN; WHITNEY; WEIR, 2014).

Na etiologia do câncer pancreático, laríngeo e da vesícula biliar também se observa a disbiose do microbioma oral, ao se compararem grupos saudáveis aos que possuem as citadas patologias. Por serem também componentes da microbiota intestinal, os vírus podem influenciar o risco de desenvolvimento de câncer. Toma-se como exemplo o papilomavírus humano (HPV) que é detectado em quase todos os cânceres do colo do útero (SHEFLIN; WHITNEY; WEIR, 2014).

O papel dos microrganismos na iniciação e progressão do câncer está sendo cada vez mais estudado. Ao mesmo tempo que um microbioma funciona para promover a saúde e prevenir doenças, à medida que este equilíbrio é perturbado através de processos inflamatórios, a comunidade muda e torna-se vulnerável à invasão de organismos patogênicos. Se estes agentes patogênicos se estabelecerem com sucesso, ocorre um estado de disbiose, permitindo maior inflamação e produção de genotoxinas e outros metabólitos microbianos cancerígenos que poderiam potencialmente aumentar o risco de câncer (SHEFLIN; WHITNEY; WEIR, 2014).

Interferência da microbiota no tratamento anticâncer

O objetivo de qualquer terapia anticâncer é a erradicação da doença, mas vale a pena salientar que praticamente todos os tratamentos disponíveis são tóxicos para as células normais, e isso potencializa os efeitos secundários do tratamento, os quais podem tornar comprometida a saúde global do indivíduo (VIVARELLI, 2019).

O tratamento e a gestão do câncer podem sofrer interferência da microbiota quando se leva em conta o tratamento de quimioterapia e radioterapia. Os medicamentos quimioterápicos podem ser ativados e inativados pela metabolização dos mesmos pela microbiota; a mesma pode também, modular o sistema imunitário do hospedeiro. Lembrando que existe ainda, uma relação de interferência entre a microbiota e os efeitos secundários da terapêutica, onde um pode modular o outro (MIKÓ *et al.*, 2019).

O microbioma dos doentes pode ser modificado pelos tratamentos de radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, assim como, a composição desse microbioma pode afetar significativamente a resposta dos doentes a essas terapias. Sendo assim, se faz fundamental a identificação dos fatores que influenciam esse microbioma intestinal, assim como encontrar novas formas de manipular essa microbiota, tendo sempre como objetivo a melhora dos resultados terapêuticos dos doentes. Essas intervenções podem ser essenciais para atenuar a toxicidade relacionada com a terapia anticancerígena, ou até mesmo melhorar sua eficácia (VIVARELLI, 2019).

A Modulação do microbiota intestinal como forma de potencializar a eficácia da quimioterapia e da imunoterapia

A capacidade da microbiota intestinal para metabolizar compostos antitumorais, bem como de modular a resposta imunitária do hospedeiro e as vias de inflamação, interferem diretamente no resultado terapêutico do câncer, ou seja, na eficácia da quimioterapia e da imunoterapia (VIVARELLI, 2019).

Avaliar a eficácia dos probióticos para diminuir o risco e a gravidade da toxicidade relacionada aos tratamentos anticancerígenos, principalmente a diarreia e a mucosite, tem sido o principal alvo de estudos recentes. A administração de probióticos, principalmente Lactobacilos, tem como objetivo o repovoamento da microbiota intestinal dos doentes, para que se restabeleçam os níveis e a funcionalidade das bactérias comensais, que são esgotadas após os tratamentos (VIVARELLI, 2019). Apesar de serem considerados seguros, há algumas preocupações quanto à administração dos probióticos a doentes com câncer e imunocomprometidos, pois podem caracterizar um risco potencial de desenvolvimento de infecções oportunistas e à transferência da resistência aos antibióticos (VIVARELLI, 2019).

Prebióticos e Probióticos como auxiliares na prevenção e tratamento do câncer

Prebióticos são normalmente compostos fibrosos não digeríveis que passam sem serem digeridos pela parte superior do trato gastrointestinal. Por serem substâncias que aumentam o crescimento ou a atividade dos microrganismos intestinais, alguns deles tem demonstrado desempenhar um importante papel quando se fala em prevenção de câncer. Nessa classe, podem ser citados os fitoestrogênios (resveratrol, entrolactona) que funcionam como antioxidante e reguladores de inflamação mediada pela COX-2. O prebiótico mais conhecido é a fibra, e está presente em muitas frutas e legumes. Ela é fermentada pelas bactérias intestinais gerando ácidos graxos de cadeia curta, dentre eles o butirato, que atingem níveis elevados no lúmen do cólon. A literatura tem demonstrado suas propriedades supressoras de tumores (REA, 2018).

Em experiências com ratos, observou-se o crescimento normal das células epiteliais do cólon e a inibição do crescimento das células cancerígenas do cólon retal, devido ao chamado efeito Warburg, que faz com que as células do câncer do cólon retal aumentem a ingestão de glicose e glicólise aeróbica, diminuindo assim, o metabolismo oxidativo. Dessa forma, o efeito Warburg, metaboliza uma menor quantidade nas mitocôndrias, e se acumula mais no núcleo, onde atua como inibidor

endógeno da histona desacetilase, aumentando transcrição de genes relacionados com o câncer, que são importantes para a proliferação celular e a apoptose. Sendo assim, a perda de populações produtoras de butirato no intestino, pode aumentar tanto a inflamação como a tumorigênese (REA, 2018).

Vários outros prebióticos entram na lista de estudos na ajuda do combate ao câncer, como por exemplo o ginseng americano e o cogumelo *Ganoderma lucidum*. O ginseng americano é um suplemento de erva que pode ser convertido em metabolito potencialmente anticancerígeno pela microbiota intestinal. Alguns estudos apontam que os metabólitos do ginseng podem atenuar significativamente na colite e na carcinogênese do cólon, através da redução dos níveis de citocinas intestinais, restauração dos níveis de metabólitos endógenos e mudança da população da microbiota. Observou-se que os filos Gram-negativos (Bacteroidales e Verrucomicrobia, por exemplo), que poderiam promover a tumorigênese, diminuem enquanto os filos Gram-positivos (Firmicutes), que podem ter propriedades anti-inflamatórias e antitumorigênicas, aumentam (REA, 2018).

Um cogumelo, utilizado na medicina chinesa, chamado *Ganoderma lucidum*, tem demonstrado reduzir a inflamação e manter a integridade da barreira intestinal, diminuindo assim a endotoxemia metabólica. A ação desse cogumelo também aumenta o crescimento de Clostridium XIVa e XVIII, que podem ter propriedades imunomoduladoras, tais como indução de células T-Reg (células T regulatórias que são importantes na manutenção da homeostase do sistema imunológico), e prevenir a ativação hepática de TLR4 (que é um importante agente receptor de patógenos que reconhece, além de estruturas fúngicas e de agentes micobacterianos patogênicos, lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas), que é normalmente induzida por endotoxemia metabólica (REA, 2018).

Além disso, observou-se que houve uma diminuição da viabilidade das células cancerígenas e reduziu-se a migração celular de acordo com uma menor liberação de metaloproteinases (que são enzimas que digerem proteínas da matriz extracelular e que apresentam funções importantes em diversos processos biológicos, como morfogênese, e em todos os estágios da cicatrização: reparação tecidual e remodelação em resposta à injúria) da matriz (REA, 2018).

Demonstrou-se com um estudo com ratos, que existem efeitos positivos na redução de câncer do cólon, quando há a associação de prebióticos e probióticos,

sendo utilizado nessa associação sacarídeos como a inulina, a oligofrutose e dextrano, administrados juntamente com *Lactobacillus rhamnosus* ou *Bifidobacterium lactis* (REA, 2018).

Já o uso de probióticos pode ser de grande ajuda para que se mantenha uma microbiota saudável e para se restaurar a composição microbiana benéfica. Quando consumidos, os probióticos que são bactérias vivas, como os Lactobacilos (*L. casei*, *L. rhamnosus*) proporcionam benefícios para a saúde e podem ser facilmente encontrados no iogurte, queijo e outros alimentos lácteos (REA, 2018).

A capacidade de suprimir o crescimento tumoral, bem como de induzir a paragem do ciclo celular e a apoptose é o que baseia a atividade anticancerígena dos probióticos. Como uma nova abordagem terapêutica personalizada, no tratamento do câncer de cólon retal, tem-se utilizado a administração de compostos bioativos derivados de probióticos com profundas propriedades antiinflamatórias e antiproliferativas (THODA; TOURAKI, 2023).

Ratos portadores de tumores, tratados com *Bacillus polyfermenticus*, *Bifidobacterium infantum* e *bifidum*, e *Lactobacillus acidophilus*, *casei*, *lactis*, *plantarum*, *rhamnosus* e *salivarius*, obtiveram uma diminuição significativa do desenvolvimento do câncer do cólon (CHRYSOSTOMOUS *et al.*, 2022).

Estudos clínicos em humanos traduziram a eficácia dos probióticos, não só na prevenção do desenvolvimento e da progressão do câncer, mas também na influência dos resultados terapêuticos. Quando se fala em prevenção da mucosite intestinal induzida pela 5-FU (antimetabólito amplamente utilizado no tratamento do câncer colorretal, com significativa variabilidade na resposta terapêutica e na ocorrência de toxicidade associada à sua farmacocinética variável) por exemplo, explorou-se o papel do *Lactobacillus fermentum* BR11, sugerindo que este probiótico era capaz de aliviar a quimiotoxicidade (CHRYSOSTOMOUS *et al.*, 2022).

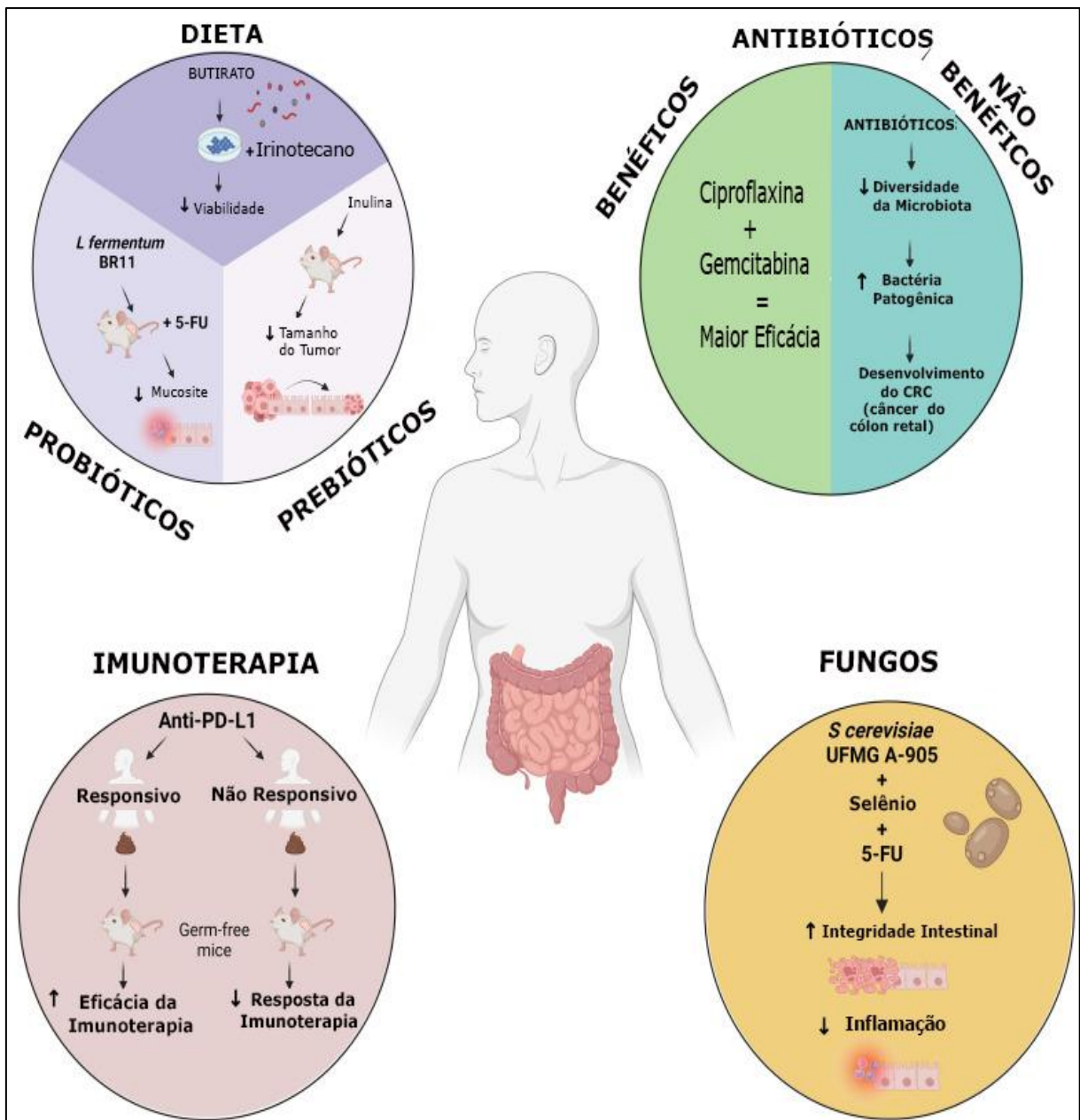
Existem outros estudos que investigam o benefício de se fazer misturas de probióticos, dessa forma descobriram que o probiótico VSL#3 (Alfasigma USA) (*Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium breve*, *longum* e *infantis*, *Lactobacillus paracasei*, *delbrueckii subsp. bulgaricus*, *acidophilus* e *plantarum*) combinado com o irinotecano, levou à redução da quimiotoxicidade, resultando em redução de diarreia e da perda de peso em ratos, e aumento na proliferação das vilosidades intestinais e inibição da apoptose, sendo que a inibição farmacológica da apoptose ou sua indução podem oferecer grandes perspectivas no tratamento de doenças nas quais

ocorra desequilíbrio no processo natural de morte celular. Os *Lactobacillus casei* e *rhamnosus* e o *Bifidobacterium bifidum* também demonstraram efeitos benéficos contra a diarreia induzida pela quimioterapia em ratos, reduzindo a expressão dos RNAs mensageiros do TNF (fator de necrose tumoral), IL-1 β (Interleucina 1 Beta é um agente mediador na resposta imune contra invasão bacteriana, inflamação, infecções e 11 tipos de lesões teciduais) e IL-6 (interleucina-6 é uma das citocinas mais importantes do corpo com papel na regulação de diferentes processos fisiológicos e patológicos). Associa-se o *L. rhamnosus* GG, também, a uma redução da gravidade da diarreia, num corte de 150 pacientes com câncer cólon retal a receber 5-FU. A restauração da integridade intestinal e redução da ativação de citocinas pró inflamatórias após o tratamento com 5-FU, foram resultados obtidos a partir da mistura de DM#1 (*Bifidobacterium breve* DM8310, *L. acidophilus* e *L. casei*, e *Streptococcus thermophilus*) (CHRYSOSTOMOUS *et al.*, 2022).

A melhoria da toxicidade induzida pela quimioterapia (5-FU e oxaliplatina) através da inibição da ativação Th1 (as células Th1, grandes produtoras de interferon gama (IFN-g), são necessárias para uma resposta efetora eficiente contra patógenos intracelulares) e Th17 (as células Th17 são um subgrupo de linfócitos T e desempenham papéis cruciais na inflamação pró-inflamatória e em doenças autoimunes) e do aumento da atividade das células T reguladoras citotóxicas (CD4+ CD25+ Foxp3+) em ratos foi motivo de pesquisa de um estudo. O gênero *Bifidobacterium* e suas várias espécies, é o mais utilizado quando se quer inferir nos efeitos protetores contra a quimiotoxicidade, sendo um exemplo a *Bifidobacterium bifidum* G9-1, que demonstra uma significativa redução da gravidade da diarreia após a sua coadministração com 5-FU, bem como uma concentração reduzida de citocinas pró inflamatórias e mieloperoxidase (CHRYSOSTOMOUS *et al.*, 2022).

Em se tratando do *L. acidophilus* e seus efeitos reguladores sobre a liberação de citocinas pró inflamatórias, a dismotilidade gastrointestinal, a expressão de genes de mucina e a atividade da mieloperoxidase após o tratamento com 5-FU é observado um efeito protetor contra a quimiotoxicidade. Os efeitos protetores deste probiótico também foram observados após o tratamento com cisplatina (terapia secundária em pacientes portadores de tumores ovarianos metastáticos). Uma diminuição do tamanho do tumor, foi marcada após a coadministração de *L. acidophilus* e cisplatina ao se comparar ratinhos que não foram tratados com probióticos (CHRYSOSTOMOUS *et al.*, 2022).

Figura 2. Resumo da forma como o microbioma pode ser aproveitado para remodelar os resultados da terapia do câncer.



Fonte: Traduzida e adaptada de CHRYSOSTOMOUS *et al.*, (2022).

Considerações finais

Pode-se concluir que a modulação da microbiota torna-se alvo terapêutico para maior eficácia do tratamento oncológico. Abordagens inovadoras para a modulação da microbiota intestinal em ambientes clínicos podem melhorar a eficácia da terapia e diminuir os efeitos tóxicos derivados dos agentes antineoplásicos para benefício dos doentes. As abordagens já existentes, com o uso dos prebióticos e principalmente com os probióticos, ou até mesmo com a combinação destes, já

demonstram uma melhora significativa nos efeitos colaterais dos tratamentos contra o câncer.

Apesar dos estudos sobre o assunto serem considerados recentes, acredita-se que quanto mais pesquisas houverem nesse campo, maiores serão os resultados que trarão mais benefícios aos pacientes oncológicos.

Referências

- BRASIL. Instituto Nacional do Câncer- INCA. **O que é câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 28 fev. 2023.
- BRASIL. Instituto Nacional do Câncer- INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 7 mar. 2023.
- CHENG, W.Y.; WU, C.Y.; YU, J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? **Gut**, v.69, n.1, p. 1867-1876, 2020. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/69/10/1867.citation-tools>. Acesso em: 10 mar. 2023.
- CHRYSOSTOMOUS, D. *et al.* Gut modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy. **Gastroenterology**, v. 164, n.2, p. 198-213, 2022. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(22\)01196-9/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(22)01196-9/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Acesso em: 26 out. 2023.
- DIXIT, K. *et al.* Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. **Life Sci.**, v. 278, n.1, p. 119622, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015282/>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- GREATHOUSE, K. L. *et al.* Diet-microbiome interactions in cancer treatment: Opportunities and challenges for precision nutrition in cancer. **Neoplasia**, v.29, n.1, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9065883/>. Acesso em: 20 mar. 2023.
- HELMINK, B.A. *et al.* The microbiome, cancer, and cancer therapy. **Nature Medicine**, v.25, n.1, p.377-388, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0377-7>. Acesso em: 10 mar.2023
- OPAS. Organização Panamericana da Saúde. **Câncer**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 20 mar.2023.
- MIKÓ, E. *et al.* Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell-Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. **Cells**, v.8, n. 4, p. 293, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/4/293>. Acesso em: 06 out. 2023.
- MILANI, C. *et al.* The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiol Mol Biol Rev**, v.81, n.4, p. e00036, 2017. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MMBR.00036-17>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- PERBELIN, A. S. *et al.* O papel da microbiota como aliada no sistema imunológico **Arqmudi- Universidade Estadual de Maringá**, v.23, n.3, p. 345-58. 2019. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51557>. Acesso em: 19 set. 2023.

- REA, D. *et al.* Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. **Oncotarget**, v. 9, n. 25, p. 17915-17927, 2018. Disponível em: www.onscotarget.com/article/24681/text. Acesso em: 22 out. 2023
- SHEFLIN, A. M.; WHITNEY, A. K.; WEIR, T. L. **Cancer-Promoting Effects of Microbial Dysbiosis**. **Curr Oncol Rep.**, v.16, n.10, p.406, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123079/>. Acesso em: 20 set. 2023.
- SILVA, D.B.O. *et al.* Desenvolvimento da microbiota do recém-nascido e sua relação com o tipo de parto. **ESU –Revista Educação em Saúde**, v.7, suplemento 1, p.279-283, 2019. Disponível em: <https://core.ac.uk/reader/234552440>. Acesso em: 21 set. 2023.
- SOUZA, F. C. *et al.* Interferência do uso de antibióticos na microbiota intestinal. **Brazilian Journal of Development**, v.8, n.4, p. 28760-28773, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/46808>. Acesso em: 21 set. 2023.
- THODA, C.; TOURAKI, M. Probiotic Derived Bioactive Compounds in Colorectal Cancer Treatment. **Microorganisms**, v.11, n.8, p. 1898, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10456921/#:~:text=These%20compounds%20encompass%20miscellaneous%20metabolic,anti%20inflammatory%20and%20antiproliferative%20properties>. Acesso em: 25 out. 2023.
- TOMASSO, N. D.; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F.R. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18. n.23, p.12836, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34886561/>. Acesso em: 21 set. 2023.
- TONG, Y. *et al.* High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. **Theranostics**, v.11, n.12, p. 5889-5910, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33897888/>. Acesso em 21 set. 2023
- TURRONI, F. *et al.* The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. **Italian Journal of Pediatrics**, v.46, n. 16, p.1-13, 2020. Disponível em: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-0781-0>. Acesso em: 13 mar. 2023.
- VIVARELLI, S. *et al.* Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy, **Cancers**, v.11, n. 1, p. 38, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30609850/>. Acesso em: 07 out. 2023.