

Artigo de Revisão

## Podem as bactérias ácido lácticas probióticas apresentarem efeito antitumoral em modelo animal de câncer de cólon? Uma revisão da literatura<sup>1</sup>

Priscilla R.A. Calaça<sup>2,3</sup>, Raquel P. Bezerra<sup>2,3,4</sup>, Ana L.F. Porto<sup>2,3,4</sup>  
e Maria T.H. Cavalcanti<sup>2,3,4\*</sup>

**ABSTRACT-** Calaça P.R.A., Bezerra R.P., Porto A.L.F. & Cavalcanti M.T.H. 2017. [Can probiotic acid lactic bacteria submit antitumor effect in animal model of colon cancer? A review of the literature.] Podem as bactérias ácido lácticas probióticas apresentarem efeito antitumoral em modelo animal de câncer de cólon? Uma revisão da literatura. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 37(6):587-592. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: [mtcvsoares@yahoo.com.br](mailto:mtcvsoares@yahoo.com.br)

Colon cancer is one of the most common types of cancer in the world and the second leading cause of death related to the disease in developed countries. Up to 75% of cases are associated with eating, indicating that a person can reduce their risk simply through dietary modification. Studies in animals show that various strains of lactic acid bacteria protect against colon cancer in rodents although data in humans are limited and conflicting. The aim of this study was to investigate the efficacy of acid lactic bacteria in the treatment and reduction of colon cancer in animal models. Systematic searches were conducted in electronic databases reaching 1079 related articles, only six articles were elected according instead of to the eligibility criteria for analysis. All reviewed articles showed satisfactory results on the inhibition of colon cancer in rats and mice when using predominantly *Lactobacillus* strains. This study can answer hypothesis that acid lactic bacteria has antitumor effect against colon cancer.

INDEX TERMS: Acid lactic bacteria, probiotics, colon cancer, antitumoral effect, animal model, literature review.

**RESUMO.-** O Câncer de cólon é um dos tipos mais comuns de câncer no mundo e a segunda principal causa de morte relacionada a esta doença em países desenvolvidos. Até 75% dos casos estão associados com a alimentação, indicando que uma pessoa pode reduzir o seu risco simplesmente através de modificação na dieta. Estudos em animais demonstram que várias cepas de bactérias ácido

láticas protegem contra o câncer de cólon em roedores, embora os dados em humanos sejam limitados e conflitantes. O objetivo deste estudo foi investigar a eficácia das bactérias ácido lácticas no tratamento e redução do câncer de cólon em modelo animal. Foram realizadas buscas sistemáticas em bases de dados eletrônicas alcançando 1079 artigos relacionados, entretanto apenas 6 artigos foram eleitos de acordo com os critérios de elegibilidade para análise. Todos os artigos avaliados apresentaram resultados satisfatórios quanto à inibição do câncer de cólon em ratos e camundongos ao utilizarem cepas predominantemente do gênero *Lactobacillus*. Este estudo pode responder a hipótese de que as bactérias ácido lácticas apresentem efeito preventivo e antitumoral contra o câncer de cólon.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Bactérias ácido lácticas, probióticos, câncer de cólon, efeito antitumoral, modelo animal, revisão de literatura.

<sup>1</sup> Recebido em 21 de junho de 2016.

Aceito para publicação em 2 de setembro de 2016.

<sup>2</sup> Departamento Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil. E-mails: [priscilla.calaca@hotmail.com](mailto:priscilla.calaca@hotmail.com), [rpbezerra@yahoo.com.br](mailto:rpbezerra@yahoo.com.br), [analuporto@yahoo.com.br](mailto:analuporto@yahoo.com.br), [mtcvsoares@yahoo.com.br](mailto:mtcvsoares@yahoo.com.br); \*Autor para correspondência: [mtcvsoares@yahoo.com.br](mailto:mtcvsoares@yahoo.com.br)

<sup>3</sup> Centro de Apoio à Pesquisa (Cenapesq), UFRPE, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900.

<sup>4</sup> Laboratório de Tecnologia de Bioativos (Labtechbio), UFRPE, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900.

## INTRODUÇÃO

O câncer de cólon é um dos tipos mais comuns de câncer no mundo e a segunda principal causa de morte relacionada a esta doença em países desenvolvidos (Asha & Gayathri 2012). Segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA (2014), a estimativa no Brasil é para 15.070 novos casos de câncer de cólon e reto em homens e 17.530 em mulheres. Um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres. A dieta contribui para esta estimativa. Até 75% dos casos estão associados com a alimentação, indicando que uma pessoa pode reduzir o seu risco simplesmente através de modificação na dieta (Chen et al. 2012). De acordo com Lee et al. (2008) apesar dos avanços recentes na compreensão dos processos biológicos resultantes do desenvolvimento do câncer, continua a existir uma necessidade de agentes novos e eficazes para controlar a doença.

Os probióticos são as culturas vivas de organismos benéficos que estimulam seletivamente o crescimento de bactérias nativas no intestino, beneficiando assim o hospedeiro (Asha & Gayathri 2012). A maioria dos probióticos disponíveis no mercado são as bactérias ácido lácticas (BAL), tais como *Lactobacillus* e *Streptococcus* que apresentam propriedades de sobrevivência no intestino definidas e atividades biológicas associadas, além disso podem ser ingeridos em produtos lácteos fermentados ou como um suplemento (Kumar et al. 2012, Desrouillères et al. 2015). As BAL são úteis para os seres humanos e animais, em muitos aspectos estes incluem prevenção de diarreia, estímulo da imunidade, tanto a nível intestinal e sistêmico, papel na prevenção de doenças infecciosas, bem como nos efeitos sobre a incidência de câncer de cólon e no retardo da progressão do câncer (Masood et al. 2011). Estudos em animais demonstram que vários isolados de BAL protegem contra o câncer de cólon em roedores, embora os dados humanos sejam limitados e conflitantes. A maioria dos ensaios humanos relata que as cepas testadas podem exercer efeitos anticancerígenos, diminuindo a atividade da enzima  $\beta$ -glucuronidase (Asha & Gayathri 2012). Portanto, o desenvolvimento do tumor pode ser devido a alterações na célula epitelial induzida pela  $\beta$ -glucuronidase que entra no intestino, e onde a microbiota normal tem o importante papel de desconjugar este composto por enzimas sintetizadas por micro-organismos do intestino, sendo as BAL importantes neste papel (Rachid et al. 2002).

Acredita-se que os Focos de Criptas Aberrantes (ACF), ou pelo menos alguns deles, podem ser precursores de câncer colorretal. A maior concentração de câncer, em humanos, coincide com áreas mais distais do cólon, em que o câncer colorretal é mais frequente. Esta mesma situação foi verificada em animais, quando adenocarcinomas foram induzidos em cólon de ratos. O tamanho destas lesões tende a aumentar com o tempo. A presença de displasias foi um marco na evolução destas lesões para a progressão neoplásica (Ogata et al. 2010). O câncer de cólon pode ser induzido em roedores por meio da aplicação de diversos carcinógenos químicos, um deles, a 1,2-dimetilhidrazina (DMH), que é um agente carcinogênico completo, por indu-

zir as etapas de iniciação e promoção em estudos do câncer de cólon por apresentar alta especificidade para várias espécies de roedores (Newell & Heddle 2004, Tanaka 2009, Femia 2010).

Os ACF induzidos por DMH são estabelecidos como um substituto biomarcador de câncer de cólon, considerando sua alta correlação com a carcinogênese e sua recapitulação de características patológicas e moleculares de pacientes potenciais com este câncer (Zhu et al. 2014). O câncer de cólon induzido por DMH experimental em ratos é um processo prolongado de múltiplos estágios, apresentando características de cinética celular, molecular e histopatológica da tumorigênese que imita o câncer colorretal humano (Kumar et al. 2012). Além da redução e /ou a inibição da formação de ACF, outros mecanismos são investigados quanto aos efeitos quimiopreventivos relativo de agentes dietéticos contra carcinogênese colorretal (Desrouillères et al. 2015).

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a eficácia das BAL com características probióticas no tratamento e redução do câncer de cólon em modelo animal, uma vez que não há documentos exaustivos que relatem a experiência. Portanto, toda a informação relevante sobre este tema tem sido reunida e analisada com o objetivo de esclarecer o papel dos probióticos na saúde humana e animal, identificando as lacunas na base de conhecimento existente, e determinar a qualidade dos estudos realizados sobre o conteúdo abordado.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Diretrizes.** Para a realização da revisão sistemática, foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher et al. 2009).

**Critérios de elegibilidade.** Os artigos considerados elegíveis para inclusão na revisão foram aqueles que apresentaram estudos originais realizados com animais (ratos *Wistar* e camundongos albino *Swiss, C57/bl6* e *Balb/c*), publicados em inglês, espanhol ou português nos anos de 2005 a 2015, que relacionassem a administração de bactérias ácido lácticas probióticas no tratamento e redução do câncer de cólon.

Os artigos não originais foram excluídos (revisões, editoriais, cartas, comentários e capítulos de livros), bem como estudos com outros animais que não fossem os descritos pelo critério de elegibilidade, estudos com ratos e/ou camundongos fêmeas gestantes e estudos que não identificassem a dosagem de probiótico administrada. Trabalhos experimentais com modelo celular de câncer de cólon encontrados foram utilizados, apenas, na discussão dos resultados.

**Fonte de informação e identificação do estudo.** Foi realizada uma busca sistemática a fim de identificar evidências sobre a eficácia das bactérias ácido lácticas com características probióticas na redução do câncer de cólon em modelo animal. Utilizou-se bases de dados eletrônicas incluídas na PubMed, Science Direct, LILACS, Scielo e Scopus. Os termos de pesquisa utilizados foram: "probiotic", "acid lactic bacteria" e "colon cancer". Os termos foram cruzados um com o outro para conseguir maior abrangência e relevância dos resultados.

Os artigos identificados através da estratégia de busca foram avaliados de forma independente. A fase inicial de seleção dos artigos consistiu na análise dos títulos, seguida da análise de resu-

mos e por fim realizada a leitura integral dos estudos para verificar os critérios de elegibilidade.

Com o objetivo de facilitar a coleta de dados e determinar a inclusão ou exclusão dos estudos com maior confiabilidade, a dúvida clínica foi estruturada conforme o acrônimo PECO, onde P-Pacientes: Ratos e/ou camundongos; E- Exposição: Animais que receberam suplementação com bactérias ácido lácticas probióticas (independente da natureza, modo de preparo e dosagem); C- Controle: Animais que receberam nutrição normal e/ou leite; O-desfecho (*Outcome*): mortalidade global (Brasil 2012).

**Método específico para a revisão sistemática.** Os populares métodos de funil para testar viés de publicação na metanálise são inadequados e potencialmente enganosos quando o número de estudos incluídos é pequeno e a heterogeneidade é grande (Engels et al. 2000, Macaskill et al. 2001). No entanto, os estudos selecionados para a revisão sistemática, foram avaliados quanto à qualidade utilizando os princípios do programa de habilidades de avaliação crítica para esta ferramenta de estudo (CASP 2014, Baglioni et al. 2016), como relatado na Quadro 1.

Este instrumento é projetado para o julgamento da qualidade do estudo de uma forma sistemática e transparente. O julgamento de qualidade é, assim, derivado através de um conjunto de questões metodológicas padronizadas aplicadas a todos os estudos em questão. Para os fins do presente estudo, perguntas foram escolhidas para a avaliação da qualidade com foco nos seguintes temas: questão de pesquisa; recrutamento; características do grupo de controle; rigor nas medidas de pesquisa; e fatores de confusão.

## RESULTADOS

### A revisão sistemática

A busca nas bases de dados ScienceDirect, Pubmed e Scopus, alcançaram 580, 108 e 391 artigos, respectivamente, totalizando 1079 artigos, como mostra a figura 1. Os artigos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos, perfazendo 1068. As bases de dados LILACS e Scielo não apresentaram artigos durante a busca sistemática.

Por meio da pesquisa nas bases de dados obteve-se 6 artigos completos para análise, sendo estes ensaios clínicos randomizados e não randomizados, descritos em idioma inglês. Os anos de publicação variaram de 2009 a 2015, publicados em revistas de alto impacto. O número amostral de animais variou de 17 a 56, com média de 39,5.

### Redução do câncer de cólon

Os artigos utilizaram predominantemente o gênero *Lactobacillus* para análise do efeito no tratamento do câncer e seu potencial antitumoral em ratos e camundongos. A maioria dos animais teve o câncer de cólon induzido por DMH (Brasil, 2012, Kumar et al. 2012, Zhu et al. 2014).

Asha e Gayathry (2012) utilizaram cepas de *Lactobacillus fermentum* e *L. plantarum* por 21 dias administrando doses diárias de  $2 \times 10^8$  UFCg<sup>-1</sup> em camundongos albinos Swiss alcançando resultados de 87,5% e 77,5% no decréscimo de ACF distribuídas na parte distal do cólon, respectivamente (Quadro 2). Chen et al. (2012) conseguiram uma redução do tumor de 50,3% ao ingerir  $1 \times 10^8$  UFC/g de *Lactobacillus acidophilus* em camundongos Balb/c por 28 dias, corroborando com os resultados de Desrouillères et al. (2015) que ao utilizarem *L. acidophilus*, *L. casei* ou *L. rhamnosus* em doses diárias de  $1 \times 10^9$  UFC/mL de leite durante 15 dias obtiveram 47% na redução das criptas aberrantes. Do mesmo modo, Zhu et al. (2014) obtiveram uma redução de 40% do tumor, bem como o decréscimo do ACF quando administraram  $2 \times 10^9$  UFC/g de *L. salivarius* em ratos por 105 dias. Kumar et al. (2012) inocularam  $10^9$  UFC/mL de *L. plantarum* por 182 dias e conseguiram uma redução de 42,13% no número médio de tumor por ratos, além de 50,96% de inibição na peroxidação de ácido linoléico. Urbanska et al. (2009) associaram à dieta de camundongos  $10^{10}$  UFC/mL de *L. acidophilus* para 2% de iogurte em 140 dias de administração do probiótico e relataram redução de 46% no número de adenomas.

### Ingestão de probióticos e ganho de peso corporal

Urbanska et al. (2009) verificaram que para os camundongos tratados *L. acidophilus*, o peso corporal manteve-se constante durante 17 dias em relação ao grupo de animais controle, minimizando a inflamação intestinal e retardando a progressão de adenomas. Kumar et al. (2012) observaram que uso de *L. plantarum* na alimentação dos animais tratados resultou em um aumento significativo no ganho de peso em comparação ao grupo não tratado. Este aumento de peso pode ser devido à absorção aumentada de produtos alimentares, cerca de 10%. A administração de *L. fermentum* nos animais aumentou em média 6 g do peso corporal, assim como foi evidenciado que no grupo de animais pré-cancerígenos, o

**Quadro 1. Avaliação dos seis estudos incluídos na síntese qualitativa, mas excluídos da metanálise. Os 1079 artigos da seleção de estudo foram todos não incluídos na metanálise**

Estudo Study	A pergunta da pesquisa foi formulada claramente?	Os camundongos foram recrutados em uma forma aceitável?	O grupo controle é uma população não clínica?	O grupo controle é descrito adequadamente?	A análise foi avaliada e descrita de forma abrangente?*	Que variáveis confusas foram contabilizadas pelos autores?
Asha & Gayathri 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Relação caso-controle
Chen et al. 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Relação caso-controle
Desrouillères et al. 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Relação caso-controle
Zhu et al. 2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Relação caso-controle
Urbanska et al. 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Relação caso-controle
Kumar et al. 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Relação caso-controle

\* Entende-se que o estudo relatou todos os dados necessários para realizar os cálculos de metanálise.

aumento de peso mostrou-se maior em relação ao grupo de animais pós-cancerígenos, onde o acréscimo do peso corporal foi relativamente mais baixo (Asha & Gayathri 2012).

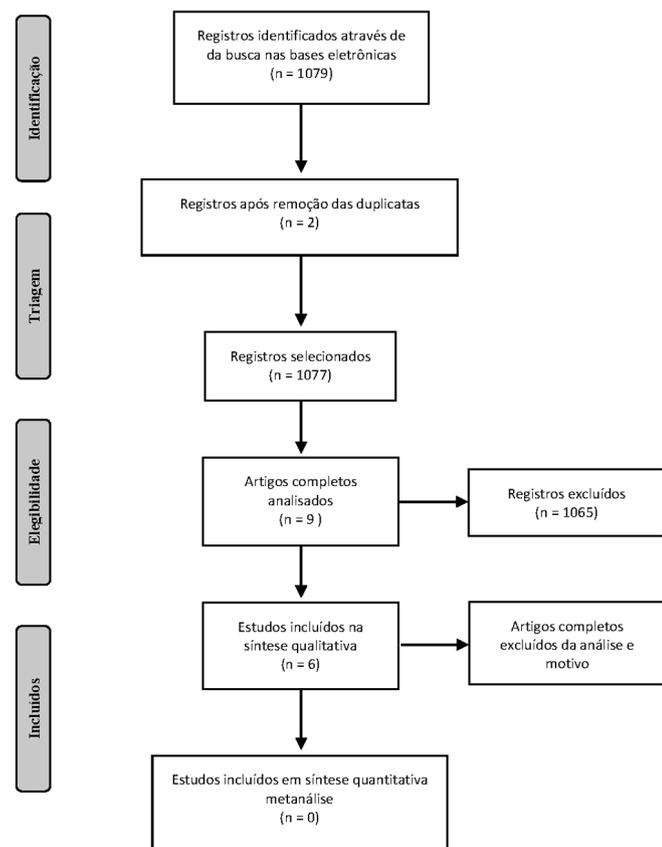


Fig.1. Diagrama de fluxo para a identificação e seleção de estudo.

## Efeito das bactérias probióticas na atividade da $\beta$ -glucuronidase

Asha & Gayathry (2012) relataram que a atividade da enzima  $\beta$ -glucuronidase foi significativamente reduzida em todos os grupos experimentais, em comparação com os ratos alimentados com a dieta controle. Sendo assim, os animais tratados com *L. fermentum* obtiveram uma redução de 70,4% na atividade da enzima. Uma significativa redução da atividade da  $\beta$ -glucuronidase foi observada apenas nos grupos pré-carcinógenos tratados com o probiótico, enquanto que a diminuição foi menor em animais pós-carcinógenos tratados com o mesmo micro-organismo. Desrouillères et al. (2015) observaram que a atividade da enzima  $\beta$ -glucuronidase foi reduzida em 49% com administração de *L. acidophilus* quando comparada ao grupo controle.

## DISCUSSÃO

Apesar do crescente número de estudos realizados em modelos animais relacionando o uso de probióticos, é importante destacar que a relativa escassez de estudos realizados sobre o uso de animais e o câncer de cólon, bem como estudos realizados em humanos, a heterogeneidade observada nos estudos sobre as doses administradas, tamanho amostral e duração do tratamento são fatores limitantes. Estudos experimentais em modelo animal podem contribuir para um melhor tratamento em relação ao câncer de cólon, colaborando para qualidade de vida e auxiliando a rotina médica.

Thirabunyanon et al. (2009) relatam que a aplicação de probióticos como um alimento funcional é importante para aumentar continuamente a saúde humana a cada ano. Embora os mecanismos precisos pelos quais BAL inibem câncer de cólon não sejam completamente conhecidos, vários

Quadro 2. Dados das exposições avaliadas nos estudos primários

Referência	Animal de Estudo	Peso Corporal	Micro-organismo	Desenho do Estudo	Seguimento	Tamanho da amostra	Dose diária	Endpoint
Asha & Gayathri 2012	Camundongos Albinos swiss	25-35g	<i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	Caso-controle, Randomizado	21 dias	17	2 x 10 <sup>8</sup> UFC/g	- <i>L. fermentum</i> : 87,5% inibição do câncer de cólon - <i>L. plantarum</i> : 77,5% inibição do câncer de cólon.
Chen et al. 2012	Camundongos BALB/cByJ	20g	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Caso-controle, Randomizado	28 dias	45	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/g	50,3% na redução do tumor
Desrouillères et al. 2015	Ratos F344	NR	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i>	Caso-controle, Randomizado	15 dias	56	2 mL de leite (1 x 10 <sup>9</sup> UFC)	47% na redução do câncer de cólon
Zhu et al. 2014	Ratos F344	NR	<i>Lactobacillus salivarius</i>	Caso-controle, Randomizado	105 dias	50	2 x 10 <sup>9</sup> UFC/g	- 40% na redução do câncer de cólon; - Decréscimo na alta multiplicidade do câncer.
Urbanska et al. 2009	Ratos Apc (Min/+)	20-25g	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Caso-controle, Randomizado	140 dias	33	2% de yogurt (1010 UFC/mL)	- Manteve o peso corporal constante durante o tratamento - Minimizou a inflamação intestinal; - Retardou a progressão geral de pólipos.
Kumar et al. 2012	Ratos Albinos Wistar	NR	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Caso-controle, não randomizado	182 dias	36	109 UFC/mL	-42,13% no número médio de tumor por ratos.

NR = não referenciado

mecanismos têm sido propostos: (a) o aumento da resposta imune do hospedeiro, (b) potenciais agentes cancerígenos degradantes, (c) alterações na microbiota intestinal que produzem carcinógenos, (d) a produção de compostos anti-tumorigênicos ou anti-mutagênicos no cólon, e (e) alteração das atividades metabólicas intestinal (Lee et al. 2008).

A utilização de modelo celular de câncer de cólon como as células caco-2 e HT-29 vêm sendo experimentadas para elucidar os mecanismos de ação das BAL frente à doença. O extrato de butanol de *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212 dependendo da dose inibe o crescimento de câncer de cólon em células Caco-2 e HT-29 (Wang et al. 2014). Thirabunyanon et al. (2009), utilizando células caco-2, sugerem que cepas probióticas de BAL podem aderir às células epiteliais do intestino, local onde se origina a ação probiótica no câncer de cólon. *Enterococcus faecium* e *Lactobacillus fermentum* são normalmente encontrados como cepas originais em produtos lácteos fermentados e são recomendados como probióticos benéficos. Desrouillères et al. (2015) relataram que a administração oral de *Enterococcus faecium* CRL 183 resulta numa redução significativa da formação induzida do câncer colorretal em ratos Wistar machos e que esta estaria associada ao sistema imunitário.

Lee et al. (2007) observaram a inibição o crescimento da linhagem celular de câncer de cólon humano - Caco-2 quando utilizaram *Bacillus polyfermenticus* SCD. Desse modo, a bactéria probiótica reduz significativamente o crescimento e a viabilidade da linhagem de cultura celular de HT-29 e os níveis da enzima dipeptidil-peptidase IV foram significativamente reguladas, sugerindo que estas células podem ter começado a se diferenciar.

Segundo Chen et al. (2012), usando modelos animais de câncer de cólon, concluíram que a microbiota do cólon está envolvida na etiologia da carcinogênese. Por exemplo, uma série de estudos indica que as bactérias específicas, tais como *Streptococcus bovis*, *Bacteroides* e *Clostridia* podem promover o câncer do cólon, ao passo que as cepas de bactérias probióticas podem inibir o crescimento tumoral. Nos modelos animais, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum* são capazes de reduzir a incidência de tumores no cólon e ACF, respectivamente. Os resultados de Desrouillères et al. (2015) sugerem que sua fórmula probiótica foi capaz de reduzir o estágio inicial de desenvolvimento do câncer colorretal, demonstrando a capacidade de numerosas cepas pertencentes às espécies *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. rhamnosus* para prevenir ou inibir a formação de criptas aberrantes. Entretanto, inferem que embora o mecanismo preciso pelo qual *L. acidophilus* CL1285, *L. casei* e *L. rhamnosus* LBC80R CLR2 em inibir a formação de ACF ainda seja desconhecido, os autores acreditam que este efeito pode estar relacionado a diversos mecanismos, incluindo alteração da microbiota e enzimas intestinais, aumento da resposta imune do hospedeiro e a inativação de compostos carcinogênicos.

Kumar et al. (2012) observaram que certas bactérias probióticas, tais como *L. plantarum*, são capazes de diminuir o câncer de cólon. Esta cepa exerce a sua ação anticancerígena através de suas propriedades antioxidantes. Foi verificado que a administração em longo prazo de *L.*

*plantarum* é necessária para conseguir o efeito inibidor máximo. A justificativa é que os radicais livres e peróxidos lipídicos foram considerados muito importantes em carcinogênese. Além disso, os radicais livres formados durante a ativação por DMH foram considerados como sendo um fator importante na carcinogênese do cólon. Zhu et al. (2014) identificaram que *L. salivarius* pode modelar significativamente as mudanças da microbiota intestinal de rato, iniciada por DMH. Estas alterações foram acompanhadas com níveis de ácido graxos de cadeia curta, aumento e diminuição da atividade da enzima azorredutase. Também verificou que a formação de ACF foi diminuída pelo consumo de *L. salivarius*. De acordo com Asha & Gayathry (2012) a administração de *L. fermentum*, *L. plantarum*, ou vincristina diminuiu a incidência de ACF no cólon, e quando o tratamento era combinado alcançava-se um nível de inibição de 90%, fornecendo evidências convincentes para um efeito sinérgico. A administração oral de *L. acidophilus* reduziu eficazmente o crescimento do câncer de cólon e a extensão dos tecidos afetados. Isto sugere que a pré-inoculação com *L. acidophilus* foi associada com o crescimento tumoral suprimido (Chen et al. 2012).

O consumo de *L. acidophilus* em modelos animais experimentais diminuiu a atividade da enzima fecal  $\beta$ -glucuronidase, azorredutase e nitrorredutase. As atividades destas enzimas foram bem correlacionadas com o número de bactérias ácido lácticas no intestino. Estas enzimas formam produtos mutagênicos e carcinogênicos (LeBlanc et al. 2008). A  $\beta$ -glucuronidase é uma enzima fecal capaz de desconjugar toxinas e/ou agentes cancerígenos que tenham sido previamente desintoxicados no fígado pela conjugação do ácido glucurônico. Desrouillères et al. (2015) observaram que uma redução na atividade dessas enzimas pode conduzir a uma redução da exposição à substância carcinogênica, assim, uma redução na incidência de câncer colorretal. Estudos utilizando modelos animais mostraram a capacidade de outras preparações probióticas para diminuir a atividade dessa enzima e alguns estudos clínicos demonstraram também os mesmos efeitos inibidores (Kim & Jin 2001, LeBlanc et al. 2008). Tem sido relatado que os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* produziram baixos níveis de  $\beta$ -glucuronidase, enquanto que os anaeróbios estritos, como os *Bacteroides* sp., *Eubacterium* sp., e *Clostridium* sp., produzem níveis elevados dessas enzimas (Joossens et al. 2008). Segundo Asha & Gayathry (2012) a atividade da  $\beta$ -glucuronidase e a concentração de amônia fecal pareceram seguir um padrão similar ao da inibição de ACF.

## CONCLUSÃO

A reunião dos artigos a respeito do tratamento e efeito antitumoral com dietas associadas às bactérias ácido lácticas em modelo animal mostrou que a possibilidade de um tratamento menos invasivo para o câncer de cólon é possível, conseqüentemente aumentando a qualidade de vida dos pacientes e auxiliando na rotina médica.

**Agradecimentos.**- Os autores agradecem ao Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos fornecida à Priscilla Régia de Andrade Calaça.

**Declaração de conflito de interesses.**- Os autores não têm interesses conflitantes.

## REFERÊNCIAS

- Asha & Gayathri D. 2012. Synergistic impact of *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* and vincristine on 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis in mice. *Exp. Ther. Med.* 3:1049-1054.
- Baglioni C., Nissen C., Schweinich A. & Riemann D. 2016. Polysomnographic Characteristics of Sleep in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 11:1-23.
- Brasil 2012. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde, Brasília.
- CASP 2014. CASP Checklists (URL used) Critical Appraisal Skills Programme, Oxford.
- Chen C.C., Lin W.C., Kong M.S., Shi H.N., Walker W.A. & Lin C.W. 2012. Oral inoculation of probiotics *Lactobacillus acidophilus* NCFM suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra-intestinal tissue. *Brit. J. Nutr.* 107:1623-1634.
- Desrouillères K., Millette M., Vu K.D., Touja R. & Lacroix M. 2015. Cancer preventive effects of a specific probiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R and *L. rhamnosus* CLR2 on male F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *J. Funct. Foods* 17:816-827.
- Engels E.A., Schmid C.H., Terrin N., Olkin I. & Lau J. 2000. Heterogeneity and statistical significance in metaanalysis: an empirical study of 125 metaanalyses. *Stat. Med.* 19:1707-28.
- Femia A.P. 2010. Gene expression profile and genomic alterations in colonic tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in rats. *BMC Cancer* 10:194.
- INCA 2014. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro.
- Joossens M., De Preter V., Van Steen K., Vermeulen N., Huys G., Verbeke K., Vandamme P., Rutgeerts P. & Vermeire S. 2008. W1196 Stability of gut microbiota over time in crohn's disease patients compared to healthy relatives. *Gastroenterology* 134:A-653.
- Kim D.H. & Jin Y.H. 2001. Intestinal bacterial 13-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Arch. Pharm. Res.* 24:564-567.
- Kumar R.S., Kunnami P., Yuvaraj N., Paari K.A., Pattukumar V., Thirunavukkarasu C. & Arul V. 2012. *Lactobacillus plantarum* AS1 Isolated from South Indian. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 166:620-631.
- LeBlanc A.M., LeBlanc J.G., Pérdigon G., Miyoshi A., Langella P., Azevedo V. & Sesma F. 2008. Oral administration of a catalase-producing *Lactococcus lactis* can prevent a chemically induced colon cancer in mice. *J. Med. Microbiol.* 57:100-5.
- Lee D., Jang S., Kim M., Kim J.H., Chung M.J. & Kim K.J. 2008. Anti-proliferative effects of *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212 extract on human colon cancer cell lines. *BMC Cancer* 8:1-8.
- Lee N.K., Park J.S., Park E. & Paik H.D. 2007. Adherence and anticarcinogenic effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD in the large intestine. *Lett. Appl. Microbiol.* 44:274-278.
- MacAskill P., Walter S.D. & Irwig L. 2001. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat. Med.* 20:641-54.
- Masood M.I., Qadir M.I., Shirazi J.H. & Khan I.U. 2011. Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Crit. Rev. Microbiol.* 37:91-98.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. & Altman D.G. 2009. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 151:264-269.
- Newell L.E. & Heddle J.A. 2004. The potent colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine induces mutations primarily in the colon. *Mut. Res.* 564:1-7.
- Ogata D.C., Greca F.H., Luz M.A., Ioshii S.O. & Tomasich F.D.S. 2010. Foco de criptas aberrantes e câncer da junção colorretal: análise da presença de lesões precoces microscópicas na periferia do câncer colorretal e correlação com a expressão da  $\beta$ -catenina e Ki-67. *Revta Col. Bras. Cir.* 37:114-120.
- Rachid M.M., Gobato N.M., Valdez J.C.I., Vitalonp H.H. & Perdigon G. 2002. Effect of yogurt on the inhibition of an intestinal carcinoma by increasing cellular apoptosis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 15:209-216.
- Tanaka T. 2009. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies. *J. Carcinog.* 8:2009.
- Thirabunyanon M., Boonprasom P. & Niamsup P. 2009. Probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from fermented dairy milks on antiproliferation of colon cancer cells. *Biotechnol. Lett.* 31:571-576.
- Urbanska A.M., Bhatena J., Martoni C. & Prakash S. 2009. Estimation of the Potential Antitumor Activity of Microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* Yogurt Formulation in the Attenuation of Tumorigenesis in Apc(Min/+) Mice. *Dig. Dis. Sci.* 54:264-273.
- Wang S., Zhang L. & Fan R. 2014. Induction of HT-29 cells apoptosis by lactobacilli isolated from fermented products. *Res. Microbiol.* 165:202-214.
- Zhu J., Zhu C., Ge S., Zhang M., Jiang L. & Cui J. 2014. *Lactobacillus salivarius* Ren prevent the early colorectal carcinogenesis in 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat model. *J. Appl. Microbiol.* 117:208-216.