

Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni - Maio de 2018

PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS COMO AUXILIARES NO TRATAMENTO DE CÂNCER INTESTINAL

Elaine Cristina Rocha Oliveira¹, Deise Lima Santos², Karine Rodrigues da Silva Neumann³, Cleydmar Menezes de Jesus⁴, Roseneri Lago de Souza Araújo⁵

Resumo

Probióticos e prebióticos são microorganismos vivos e componentes alimentares, respectivamente, que são capazes de gerar efeitos benéficos à saúde. Ambos atuam equilibrando a flora intestinal, através da estimulação seletiva da proliferação e atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. O desequilíbrio da homeostase intestinal facilita a manifestação de processos inflamatórios que estão envolvidos no desenvolvimento de neoplasia de cólon, abrangendo tumores que atingem o cólon e o reto. O objetivo deste trabalho foi descrever as características principais dos probióticos e prebióticos, os aspectos envolvidos no desenvolvimento do câncer de cólon e identificar a importância da reestruturação da microbiota intestinal para o tratamento e prevenção ao desenvolvimento de câncer de cólon. Foi demonstrado que o reequilíbrio do funcionamento intestinal, proporcionado pelo uso de probióticos e de prebióticos estimulam a resposta imunológica eficaz, reduzindo a atividade inflamatória e inibindo a formação de células tumorais. Além disso, reduz a diarreia e a obstipação, o que contribui para melhoria do estado nutricional do paciente. Diversos estudos in vivo e em modelos experimentais validaram o efeito destes como agentes moduladores do processo de formação de câncer, desta forma, a orientação dietoterápica específica através de um acompanhamento nutricional efetivo é fundamental no tratamento e prevenção do desenvolvimento de câncer de cólon.

Palavras - chave: Câncer. Probióticos. Prebióticos

Abstract

Probiotics and prebiotics are living microorganisms and food components, respectively, which are capable of generating health benefits effects. Both act by

¹ Nutricionista (UNIPAC), Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E.mail: elaine77oliveira@gmail.com

² Nutricionista (UNIPAC), Nutricionista do Núcleo de Saúde da Família, NASF, Prefeitura Municipal de Araçuaí. E.mail: dlimasantosnutri@hotmail.com

³ Coordenadora do Curso de Nutrição e Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E.mail: krsnut@yahoo.com.br

⁴ Nutricionista (UNIVALE), Docente do Curso de Nutrição da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E.mail: cleyd.menezes@hotmail.com

⁵ Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E.mail: nerinhalago@yahoo.com.br

balancing the intestinal flora by selectively stimulating the proliferation and activity of desirable bacterial populations in the colon. The imbalance of intestinal homeostasis facilitates the manifestation of inflammatory processes that are involved in the development of colon neoplasia, including tumors that reach the colon and rectum. The goal since work was to describe the main characteristics of probiotics and prebiotics, the aspects involved in the development of colon cancer and to identify the importance of the restructuring of the intestinal microbiota for the treatment and prevention of the development of colon cancer. Rebalancing of bowel functioning provided by the use of probiotics and prebiotics has been shown to stimulate effective immune response, reducing inflammatory activity, and inhibiting tumor cell formation. In addition, it reduces diarrhea and constipation, which contributes to improving the nutritional status of the patient. Several studies in vivo and in experimental models have validated the effect of these as modulating agents of the process of cancer formation, in this way, the specific dietary orientation through an effective nutritional monitoring is fundamental in the treatment and prevention of the development of colon cancer.

Key words: Cancer. Probiotics. Prebiotics

1 Introdução

Os probióticos são microorganismos vivos que, em concentrações adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. A utilização de culturas bacterianas probióticas reforça os mecanismos naturais de defesa através da inibição da multiplicação de patógenos, garantindo benefícios adicionais à saúde do hospedeiro (MATTILA, 2012).

Os prebióticos, por sua vez, podem ser definidos como todo ingrediente alimentar que afeta de maneira benéfica o organismo, através da estimulação seletiva do crescimento e ou atividade de um número limitado de bactérias do cólon. Desta forma, os prebióticos constituem substâncias que modificam a composição da microbiota colônica de tal forma que as bactérias com potencial de promoção da saúde tornam-se predominantes (CAPRILES, 2005).

Já os simbióticos são compostos da mistura de prebióticos e probióticos e sua ação na microbiota intestinal é dependente da sobrevivência da bactéria probiótica no alimento e nas condições do meio gástrico, podendo estes efeitos serem adicionais ou sinérgicos (MATTILA, 2012).

A microbiota é um sistema complexo que proporciona equilíbrio a uma série de reações bioquímicas do hospedeiro. Em simbiose, impede que microorganismos potencialmente patogênicos nela presentes exerçam seus efeitos maléficos. Por outro lado, o desequilíbrio dessa microbiota, conhecido por disbiose, pode resultar na proliferação de patógenos com consequente infecção bacteriana podendo levar a diarreia, inflamação da mucosa, desordem de permeabilidade e ativação de carcinógenos no conteúdo intestinal.

O câncer intestinal ocorre como uma das conseqüências do desequilíbrio da microbiota intestinal, sendo uma doença de origem genética e etiologia complexa, podendo ser desencadeado por uma série de diferentes fatores. O uso ou a exposição a determinadas substâncias químicas (nitritos, nitratos e outras), a alguns tipos de vírus, à radiação e/ou o excesso de radicais livres, além do uso de tabaco, álcool, sedentarismo e obesidade estão entre alguns dos fatores já conhecidos que conduzem a ativação e expressão do processo de formação do câncer, definido como oncogênese.

A presença dessas culturas simbióticas no trato intestinal compete com as bactérias patogênicas inibindo sua colonização e aumentando a função da barreira epitelial, fazendo com que ocorra sinalização para a produção de muco e prevenção de apoptose, podendo, dessa forma, modular o sistema imunológico do hospedeiro (LIONG, 2011).

Este trabalho tem como objetivo, através de revisão literária, descrever as características principais dos probióticos e prebióticos, os aspectos envolvidos no desenvolvimento do câncer de cólon e identificar a importância da reestruturação da microbiota intestinal para o tratamento e prevenção ao desenvolvimento de câncer de cólon.

2 Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal saudável forma uma barreira contra os microrganismos invasores potencializando os mecanismos de defesa do hospedeiro contra os patógenos, melhorando a imunidade intestinal pela aderência à mucosa e estimulando as respostas imunes. Além disso, ela também compete por

combustíveis intraluminais, dificultando o estabelecimento das bactérias patogênicas (MATHAI, 2002).

Em diferentes regiões do trato gastrointestinal estão presentes grupos específicos de microorganismos que são capazes de produzir uma grande variedade de compostos, com variados efeitos na fisiologia. Esses compostos podem influenciar a nutrição, a fisiologia, a eficácia de drogas, a carcinogênese e o processo de envelhecimento, assim como a resistência do hospedeiro às infecções (TESHIMA, 2003).

O acúmulo de agressões à função intestinal afeta o equilíbrio da microbiota, fazendo com que as bactérias nocivas aumentem, configurando uma situação de risco. Algumas destas bactérias podem colonizar o intestino delgado, levando à má digestão de nutrientes e combinação de toxinas com proteínas, formando peptídeos maléficos. Este processo é chamado de disbiose, um distúrbio cada vez mais considerado no diagnóstico de várias doenças e caracterizado por uma disfunção colônica devido à alteração da microbiota intestinal, com predomínio das bactérias patogênicas sobre as bactérias benéficas (POVOA, 2002).

2.1 Desenvolvimento da microbiota intestinal

O trato gastrointestinal é colonizado com microorganismos logo após o nascimento e se estabelece como local de permanência para uma população diversificada de organismos ao longo da vida do hospedeiro. A interação entre o trato gastrointestinal e a presença destes microorganismos é relativamente constante, a menos que fatores exógenos, como o tratamento com antibióticos, rompa o equilíbrio da microflora (MURRAY *et al.*, 2005).

Os fatores que influenciam a colonização bacteriana do trato gastrointestinal são simultâneos e coexistem, de forma que um fator influencia ou altera o efeito do outro. Alguns desses fatores que regulam a colonização e a estabilidade da microbiota intestinal são: a contaminação ambiental, as características genéticas e imunológicas do hospedeiro, o uso de antibióticos, o aleitamento materno, entre outros (LIONG, 2011).

A microbiota intestinal regula vários aspectos do sistema imune inato e adaptativo, protegendo o hospedeiro de patógenos invasores. A colonização intestinal tem papel importante na estimulação do desenvolvimento do sistema imune, incluindo, o GALT, síntese e secreção de Ig-A e geração da resposta da célula T helper. Entretanto, o desequilíbrio de sua composição (disbiose) tem sido associado à susceptibilidade a infecções e desordens imunes, quando ocorre um predomínio das bactérias patogênicas (ALMEIDA et al., 2009).

3 Câncer Intestinal

No Brasil, o câncer colorretal é a segunda causa de morte mais comum entre mulheres e a terceira mais prevalente em homens (SILVA, 2014). O surgimento do câncer, propriamente dito, está relacionado a numerosos e complexos processos, envolvendo mutações no DNA. Essas alterações no DNA ocorrem nos genes chave envolvidos no controle da divisão celular, prejudicando a tradução adequada da mensagem genética. As mutações que ocorrem nos genes alteram a homeostasia celular, isto é, afetam a integridade dos tecidos e órgãos que dependem do equilíbrio entre a proliferação e a morte celular, resultando em um desbalanço celular decorrente da falha dos genes reguladores e, conseqüente, desenvolvimento de tumores e cânceres (TOSCANO *et al.*, 2008).

Os tumores, que, normalmente, abrangem o cólon e o reto culminam em câncer colorretal, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais comum. Este tipo de câncer geralmente apresenta metástases para o fígado e cavidade abdominal no momento do diagnóstico (até 30% dos pacientes), o que também acontece após ressecção cirúrgica do tumor primário (ARAUJO; CIRRINCIONE, 2006).

Substâncias com potencial cancerígeno, denominadas agentes carcinogênicos, podem estar presentes nos alimentos de duas formas, sob a forma ativa ou como agentes precursores. Assim, os diferentes tipos de neoplasias nos diversos órgãos podem ser influenciados pela presença de diferentes tipos de nutrientes ou componentes dietéticos não nutritivos (AUGUSTO *et al.*, 2005).

A probabilidade de desenvolver o câncer de cólon e reto aumenta depois dos 40 anos, sendo maior a incidência na faixa de 50 a 70 anos, quando há

presença de genes anormais nos pólipos. Doenças inflamatórias do cólon como a doença de Crohn e colite ulcerativa crônica; algumas condições hereditárias como a polipose denomatosa familiar e câncer colo retal hereditário sem polipose, também, são fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia (HAAS; ANTON; FRANCISCO, 2007).

No processo de carcinogênese, a iniciação, a promoção e a progressão são seus três estágios. Sua primeira fase, a iniciação, abrange a exposição aos agentes carcinogênicos e danos nas moléculas do DNA. Na fase de promoção, os agentes tumorais ou mitógenos ativos induzem a expansão clonal das células iniciadas. Na última fase, a progressão, acontecem modificações irreversíveis devido ao desenvolvimento das células alteradas, que resultam na proliferação descontrolada de células cancerosas. No câncer de intestino grosso, a grande maioria, senão todos, decorrem da displasia epitelial acentuada, advinda de alterações no crescimento, diferenciação e proliferação celular, que determinam a gênese do adenoma (pólipo adenomatoso) e, subsequentemente, do adenocarcinoma. A chamada cripta aberrante, uma cripta longa e dilatada, é a lesão morfológica mais precoce do adenocarcinoma. A contrapartida morfológica da carcinogênese é a sequência adenoma-câncer por seus múltiplos passos conduzidas por alterações genéticas (NOVAES, 2006).

As principais alterações metabólicas induzidas pelos tumores avançados incluem intolerância à glicose, redução da secreção de insulina, resistência periférica à insulina, aumento na síntese e no turnover de glicose, maior atividade do ciclo de cori, aumento na síntese e no turnover proteico, aumento na síntese hepática de proteínas, aumento no catabolismo proteico muscular, redução plasmática da concentração de aminoácidos ramificados, depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise, aumento do turnover de glicerol e ácidos graxos livres, redução da lipogênese e hiperlipidemia. (FORTES; NOVAES, 2006).

4 Probióticos

O termo probiótico foi definido inicialmente por Fuller e col. (1989) como: organismos vivos que ingeridos exercem efeito benéfico no balanço da flora

intestinal do hospedeiro. Este conceito foi posteriormente ampliado para organismos vivos que, quando ingeridos em determinado número, exercem efeitos benéficos para a saúde.

Os probióticos exercem efeito sobre o equilíbrio bacteriano intestinal, controle do colesterol, das diarreias e redução do risco de desenvolvimento de câncer (WAITZBERG, 2006).

No organismo os probióticos agem principalmente ao inibir a colonização do intestino por bactérias patogênicas através da produção de substâncias bactericidas, competição por nutrientes e por adesão à mucosa intestinal. Dentre os probióticos mais importantes citam-se: *Lactobacilos Acidófilos Casei*, *Bulgárico*, *Lactis*, *Plantarum*, *Streptococo Termófilo*; *Enterococcus Faecium* e *Faecalis*; *Bifidobacterias Bifidus*, *Longus* e *Infantis* (WAITZBERG, 2006).

4.1 Classificação e tipos

Os probióticos mais utilizados são estirpes de bactérias produtoras de ácido láctico como *Lactobacillus*, que são bactérias anaeróbias facultativas e gram positivas normalmente predominantes no intestino delgado, e *Bifidobacterium*, bactérias aeróbicas estritas ou anaeróbicas, gram positivas e presentes no cólon. Dentre as bactérias pertencentes ao gênero *Bifidobacterium*, destacam-se *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. longum* e *B. thermophilum*. Dentre as bactérias lácticas pertencentes ao gênero *Lactobacillus*, destacam-se *Lb. acidophilus*, *Lb. helveticus*, *Lb. casei* - subsp. *paracasei* e subsp. *tolerans*, *Lb. paracasei*, *Lb. fermentum*, *Lb. reuteri*, *Lb. johnsonii*, *Lb. plantarum*, *Lb. rhamnosus* e *Lb.* (CAPRILLES, 2005).

Cerca de 56 espécies do gênero *Lactobacillus* foram descritas até hoje. Essas bactérias estão distribuídas por vários nichos ecológicos, sendo encontradas por todo o trato gastrointestinal e geniturinário, constituindo uma importante parte da microbiota de homens e animais. A sua distribuição, porém, é afetada por diversos fatores ambientais como: pH, disponibilidade de oxigênio, nível de substrato específico, presença de secreções e interações bacterianas, tendo propriedades

potencialmente probióticas, favorecendo beneficemente o organismo humano. Por isto, *L. acidophilus* e *L. casei* têm sido amplamente utilizados pelos laticínios para produção de leites fermentados e outros derivados lácteos (GOMES, 1999).

4.2 Funções

As bactérias são freqüentemente lembradas pela capacidade de desencadear um processo infeccioso em detrimento dos efeitos benéficos. No entanto, os probióticos atuam no organismo contra infecções e outras doenças bloqueando a colonização de microorganismos patógenos e estimulando a resposta imunológica. Além disso, suas atividades enzimáticas são positivas para a oferta de proteínas e minerais, participando, assim, do metabolismo de substâncias que fazem parte da circulação enterohepática facilitando a digestão e propiciando o peristaltismo (CAPRILLES, 2005).

A interação entre os microorganismos e o hospedeiro pode influenciar de forma favorável a saúde humana. As bactérias presentes no interior do intestino humano podem exercer funções antibacterianas, imunomoduladoras e metabóliconutricionais.

A função antibacteriana é conhecida principalmente pelo efeito de barreira, resistindo à colonização por microorganismos patogênicos, assim as bactérias capazes de desenvolver essa proteção ecológica são chamadas de bactérias autóctones. Outros mecanismos podem ser citados como a competição por nutrientes disponíveis no meio, produção de substâncias restritivas ao crescimento de bactérias alóctones (ácidos e metabólicos tóxicos) e a produção *in vivo* de substâncias com ação antimicrobiana (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

A microbiota bacteriana interage com as células do epitélio intestinal do hospedeiro e provoca uma resposta contínua do sistema imune. Como parte do sistema imunológico, o trato gastrointestinal com a microbiota é considerado importante para a tolerância imunológica, dessa forma as bactérias exercem a função imunomoduladora (SCHIFFRIN, 2002).

Existem ainda as funções metabóliconutricionais, incluindo a hidrólise de ésteres de colesterol, de andrógenos, estrógenos e de sais biliares e a utilização dos

carboidratos, proteínas e lipídeos. Há também a formação de vários nutrientes, a partir da síntese bacteriana, contribuindo assim para o suprimento de vitaminas como a vitamina K, B12, tiamina e riboflavina (BEVER, 2002; KLEIN; COHN; ALPERS, 2003).

5 Prebióticos

Os prebióticos são definidos como substâncias alimentares que, quando ingeridas, não são digeridas e absorvidas no intestino delgado e, ao atingirem o cólon, estimulam seletivamente uma bactéria ou grupo de bactérias da microbiota, proporcionando efeito benéfico à saúde do hospedeiro. O poder prebiótico de um nutriente está relacionado à capacidade deste em resistir à quebra (hidrólise) das enzimas do sistema digestório (GUARNER, 2006).

Os prebióticos podem inibir a multiplicação de patógenos, garantindo benefícios adicionais à saúde do hospedeiro. Esses componentes atuam mais frequentemente no intestino grosso, embora eles possam ter também algum impacto sobre os microrganismos do intestino delgado. São compostos por frutooligossacarídeos (FOS), alho entre outros (MATTILA, 2002).

5.1 Fontes e funções dos prebióticos

Os efeitos benéficos à saúde atribuídos aos prebióticos incluem o efeito bifidogênico, aumento de absorção de cálcio, diminuição da translocação bacteriana, diminuição do risco de câncer de cólon, e efeito fibra, entre outros. Efeito bifidogênico: a inulina e os FOS apresentam efeito bifidogênico, ou seja, estimulam o crescimento intestinal das bifidobactérias, as quais, por efeito antagonista, suprimem a atividade de outras bactérias putrefativas, como a *Escherichia coli*, *Streptococcus faecales*, *Proteus* e outros (TESHIMA, 2003).

O crescimento de bifidobactérias, estimulado pelos FOS, leva à redução do pH em virtude da produção de ácidos, tendo como consequência, a diminuição do número de bactérias patogênicas ou nocivas, diminuindo, conseqüentemente, a formação de metabólitos tóxicos (WAITZBERG, 2003).

As substâncias prebióticas atuam no aumento da absorção de cálcio ao serem fermentadas no cólon pela microbiota local, especialmente bifidobactérias e bacteróide, produzindo alguns gases (CH₂, H₂, CO₂), ácidos orgânicos (fumárico e láctico) e ácidos graxos de cadeia curta (ácido propiônico, acético e butírico). Esses ácidos graxos de cadeia curta são responsáveis pela diminuição do pH do lúmen intestinal que ocasiona aumento da concentração e minerais ionizados. Diminuição da translocação bacteriana. A translocação bacteriana e de suas endotoxinas ocorrerá a partir do intestino, através das células M, por via paracelular, entre os enterócitos, quando ocorrem injúrias que causam ruptura nas junções de oclusão, ou por via transcelular, através dos enterócitos (CAPRILLES, 2005).

6 Efeitos dos probióticos e prebióticos no câncer de intestino

Os benefícios atribuídos ao uso dos probióticos são diversos, principalmente quando se trata das Bifidobactérias e Lactobacilos, estas bactérias possuem capacidade de elevar o valor nutritivo e terapêutico dos alimentos, pois ocorre um aumento dos níveis de vitaminas do complexo B e aminoácidos, além da absorção acrescida de cálcio, ferro e magnésio (ROLFE, 2000). Os probióticos são benéficos ao organismo, pois possuem efeito funcional, equilibram a microbiota intestinal, e atuam no controle do colesterol pela produção de propionato inibindo assim a síntese de colesterol hepático (TESHIMA, 2003).

Muito se tem discutido sobre qual etapa do processo de carcinogênese os probióticos podem exercer seus efeitos. É provável que diferentes cepas probióticas possam atuar em diferentes estágios da carcinogênese. Em geral os probióticos não colonizam o trato intestinal humano permanentemente, mas algumas cepas são capazes de colonizar transitoriamente e modular a microbiota intestinal (GUIEMONDE, 2006).

O papel desempenhado pelos prebióticos (inulina e oligofrutose) na redução da formação das criptas aberrantes, marcador pre-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, 2009; WAITZBERG, 2003).

Além do efeito protetor ao câncer colorretal (CCR), 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 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).

Em um estudo realizado em humanos sugeriu-se que a administração de *Lactobacillus casei* diminui a recorrência de pólipos colônicos atípicos. A utilização do simbiótico composto por *Lactobacillus Rhamnosus* e *Bifidobacterium Lactis* com inulina demonstrou ser eficaz na redução do dano ao DNA, proliferação de colonócitos e genotoxicidade da água nas fezes (biomarcador para risco de CCR) (DAVIS, MILNER, 2009).

7 Considerações Finais

O papel desempenhado por uma microbiota intestinal saudável e em equilíbrio demonstra ser fundamental como adjuvante na prevenção e tratamento de câncer de cólon. Atualmente está muito bem estabelecida a relação existente entre a saúde intestinal e o desempenho adequado das funções fisiológicas permitindo melhor controle de doenças e melhor qualidade de vida.

O câncer de cólon é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade por neoplasias entre homens e mulheres e a sua manifestação está ligada ao desequilíbrio na flora intestinal.

Através desta revisão pode ser demonstrada a importância dos probióticos e prebióticos como uma importante alternativa de reestruturação da microbiota intestinal.

A atuação dos probióticos e prebióticos no câncer de cólon inclui: aumento da resposta imune, redução da resposta inflamatória, inibição de formação de células tumorais e da conversão de substâncias pré-carcinogênicas em

carcinogênicas. Além disso, promove melhor funcionamento intestinal, com redução de diarreia e obstipação, promovendo influência positiva no estado nutricional do paciente.

Há evidências consistentes da ligação entre o consumo de probióticos e prebióticos tanto na prevenção como no tratamento dessas neoplasias, sendo que a combinação de ambos (simbióticos) apresenta grande eficácia.

Apesar de diversos estudos in vitro e em modelos experimentais validarem essa relação protetora e de tratamento na carcinogênese de cólon exercida por probióticos e prebióticos ainda é baixa a utilização destes na programação alimentar. Desta forma, é fundamental a disseminação destes conhecimentos atualizados sobre o tema por profissionais de saúde.

O acompanhamento nutricional através de prescrição nutricional individualizada tem caráter intervencional no tratamento e prevenção do câncer de cólon.

Referências

ARAUJO, D.V.; CIRRINCIONE, A. **Custo do tratamento do câncer colo retal em pacientes idosos**. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol, Rio de Janeiro, v.9, n.1,p. 71-82, 2006. Disponível http://revista.unati.uerj.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232006000100006&lng=pt&nrm=iso.

AUGUSTO,A.L.P.et al. **Terapia Nutricional**. Sao Paulo:Atheneu,2005.293p.
ALMEIDA, L.B. et al. **Disbiose intestinal**. Revista Brasileira de Nutrição Clínica. 2009; 24(1): 58-65.

BEVER PL. **Digestão, absorção, transporte e excreção de nutrientes**. In: Mahan LK,Escott-Stump S, editores. Krause – alimentos, nutrição e dietoterapia. 10ª ed. São Paulo: Roca; 2002. p.3-17).

BRANDT, Kátia Galeão; MIUKI, Cristina Jacob; SAMPAIO, Magda MS Carneiro. **Importância da microflora intestinal**. Departamento de pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006, p. 117-127. Disponível em: <www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/1167.pdf>.

CAPRILES,VD.,Silva, K.E.A; FISBERG,M. **Prebioticos, probioticos e simbioticos:nova tendência no mercado de alimentos funcionais**. Nutrição Brasil, Rio de janeiro, V. 4,nº 6,Nov./dez.2005.

DAN Fuller R. **Probiotics in man and animals**. J. Appl. Bacteriol., Oxford, v.66, p.365-378, 1989. Disponível em:

<<http://www.performanceprobiotics.com/Downloads/Articles/Fuller%201989%20Probiotics%20in%20man%20and%20animals.pdf>>

DAVIS, C.D.; MILNER, J.A. **Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention**. Journal of Nutritional Biochemistry 20 (2009) 743–752. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716282>>

FORTES,R.C.;NOVAES,M.R.C.G. **Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra câncer**. Revista Brasileira de Cancerologia,[S.1.], v. 52, n.4,p.363-371,jun.2006. Disponível em :[HTTP://www.inca.gov.br/rbc/n_52/v04/pdf/revisao_literatura.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_52/v04/pdf/revisao_literatura.pdf).

GOMES, P. M. A., Malcata, X. F. **Agentes probióticos em alimentos, aspectos fisiológicos e terapêuticos e aplicação tecnológica**. Boletim de Biotecnologia, Lisboa, n. 64, p. 12-22, dez. 1999. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000134&pid=S01012061201300040000200010&lng=pt>

GUARNER F. **Enteric flora in health and disease**. Digeston 2006. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498248>>

GUIEMONDE M, Salmine S. **New methods for selecting and evaluating probiotics**. Dig Liver Dis 2006. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259084>>

HAAS,P.;ANTON,A.;FRANCISCO, A. **Câncer colo retal no Brasil: consumo de grãos integrais como prevenção**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, [S.1], v.39, n.3.,mai 2007. Disponível em:

[HTTP://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac_39_03/rbac_39_3_16.pdf](http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac_39_03/rbac_39_3_16.pdf). Acesso: 20 de mai. 2014.

KLEIN S. Cohn SM. Alpers DH. **O trato alimentar em nutrição: um guia**. In: Shills ME, editor. Tratado de nutrição e dietoterapia. 9ª ed. São Paulo: Manole; 2003. p.647-72.

LIONG MT. Probiotics: **Biology, Genetics and Health Aspects**. New York: Springer; 2011 Disponível em < <https://www.springer.com/la/book/9783642208379>>

MARQUES, A.C. et al. **Formação de toxinas durante o processamento de alimentos e as possíveis consequências para o organismo humano**. Rev. Nutr. vol.22 n.2 Campinas Mar./Apr. 2009. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732009000200010>

MATILLA M. A. et al. **Bacterial biosynthetic gene clusters encoding the anti-cancer haterumalide class of molecules: biogenesis of the broad spectrum antifungal and anti-oomycete compound, oocydin A.** J Biol Chem 2012 nOv 9; 287(46):39125-38 Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012376>>

MATHAI K. **Nutrição na idade adulta.** In: Mahan LK, editor. Escott Stump S. Krause – alimentos, nutrição e dietoterapia. 10ª ed. São Paulo:Roca;2002. p.261-75.

MURRAY CS, Tannock GW, Simon MA, Harmsen HJ, Welling GW, Custovic A et al. **Fecal microbiota in sensitized wheezy and non-sensitized non-wheezy children: a nested case-control study.** Clin Exp Allergy 2005;35:741-5. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15969664>>

NOVAES, M.R.C.G.; PANTALEAO, C.M. Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. Ver. Ciênc. Méd., Campinas, v. 14, n. Campinas, 2006. Edu.br/centros/ccv/revcienciasmedicas/artigos/840.pdf>.

PIMENTEL, G.D.; BARBALHO, S.M. **Probióticos no tratamento do cancer: aspectos atuais.** Nutrição em Pauta. ano 15. n.54. mai/jun. 2007. Disponível em <http://www.nutricaoempauta.com.br/>

POVOA H. **O cérebro desconhecido: como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como um órgão inteligente.** Rio de Janeiro: Objetiva; 2002. 222p.

ROLFE, R.D. **The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health.** J Nutr;130 (2S Suppl);2000. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721914>>

SCHIFFRIN EJ, Blum S. Interactions between **the microbiota and the intestinal mucosa.** Eur J Clin Nutr 2002; 56 (Suppl 3):S60-S64. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142966>>

SILVA, J. G. **Incidência de câncer no Brasil.** Instituto nacional de câncer. INCA. Rio de Janeiro, 2014 Disponível em < http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

TESHIMA E. **Aspectos terapêuticos de probióticos, prebióticos e simbióticos.** In: Ferreira CLLF, editor. Prebióticos e probióticos: atualização e prospecção. Viçosa: UFV;2003. p. 35-60 Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=kcfDAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=TESHIMA+E.+Aspectos+terap%C3%AAuticos+de+probi%C3%B3ticos,+pre+bi%C3%B3ticos+e+simbi%C3%B3ticos&ots=j1V3pOx6xp&sig=WuZJn9ej3vU0jbG9xwxt_dICWrE#v=onepage&q&f=false>

TOSCANO,B.A.F. et al. **Câncer implicações nutricionais. Com. Ciências Saúde**,[S.1],v.19,n.2,p.171-180,jun.2008. Disponível em:
http://www.fepecs.edu.br/revista/Vol19_2art10.pdf.

WAITZBERG L. Dan. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na prática clínica**. 3ª ed. 2003.

WAITZBERG, Dan Linetzky. **Síndrome do Intestino Curto. In Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. V. 1., 3. Ed. São Paulo: Atheneu ,2006. Cap. 79 p.1243-1257.a