

# AÇÃO DE PREBIÓTICOS E PRÓBIÓTICOS EM INDIVÍDUOS COM CÂNCER COLORRETAL: REVISÃO INTEGRATIVA

## PREBIOTICS AND PROBIOTICS ACTION IN SUBJECTS WITH COLORECTAL CANCER: INTEGRATIVE REVIEW

KAREN LARISSA ZENE<sup>1</sup>, KELLY CRISTIANE MICHALICHEN<sup>1</sup>, LUANA MOLINARI<sup>1</sup>, NILCIANE TAQUES<sup>1</sup>, PÂMELA SCHACTAE LACERDA<sup>1</sup>, MARIANA ABE VICENTE CAVAGNARI<sup>2\*</sup>

1. Acadêmicas do 3º ano do curso de Nutrição da Universidade estadual do Centro Oeste – Unicentro; 2. Docente Universidade Estadual do Centro-Oeste. Nutricionista. Mestre em Ciências Medicina Translacional. Departamento de Nutrição/Universidade Estadual do Centro-Oeste.

\* Universidade Estadual do Centro-Oeste. Departamento de Nutrição. Rua Simeão Varela de Sá, 03, Vila Carli, Guarapuava, Paraná, Brasil. CEP: 85040-080. [marianaav@hotmail.com](mailto:marianaav@hotmail.com)

Recebido em 02/11/2016. Aceito para publicação em 15/01/2017

### RESUMO

Uma boa microbiota intestinal auxilia na prevenção de câncer colorretal. Os componentes alimentares que podem contribuir para isso são os prébióticos e probióticos, trazendo inúmeros benefícios. **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre avaliação dietética de pacientes com câncer colorretal submetidos à suplementação de prebióticos e probióticos. **Metodologia:** Foram utilizados artigos originais e de livre acesso indexados em bases de dados Scielo, Pubmed e Science direct, durante o período de 1988 e 2016, incluindo idioma português e inglês. Os descritores utilizados para busca foram: câncer colorretal, suplementação, prebiótico e probiótico, O levantamento bibliográfico obteve 20 estudos, e destes foram selecionados 12 artigos em virtude de responderem os interesses para esta revisão. **Resultados e Discussão:** Após a revisão de diversos artigos, percebeu-se que os simbióticos implicam em efeitos protetores a adenomas e carcinomas colorretais, bem como auxiliam a recuperação das respostas inflamatórias e imunológicas do organismo. Vale ressaltar que os mecanismos que levam os probióticos e os prebióticos a inibir o desenvolvimento de câncer colorretal ainda é algo de investigação. **Conclusão:** Através da revisão pode-se obter prováveis respostas benéficas destes suplementos, quando são utilizados em pacientes com câncer, e mesmo que ainda em estudo, o seu uso pode ser uma estratégia para melhorar as complicações causadas pelo câncer colorretal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Suplementação, simbióticos, evolução, proteção.

### ABSTRACT

**Introduction:** A good intestinal microbiota helps in preventing colorectal cancer. The food components that may contribute to this are prebiotics and probiotics, bringing numerous benefits. **Objective:** This study aimed to carry out an integrative review on dietary assessment of patients with colorectal cancer treated

with supplementation of prebiotics and probiotics. **Methodology:** We used original and free access articles indexed in Scielo, Pubmed and Science Direct during the period 1988 and 2016, including Portuguese and English. The keywords used for search were: colorectal cancer, supplementation, prebiotic and probiotic. The literature obtained 20 studies, and these were selected 12 articles due to answer the interest for this review. **Results and Discussion:** After reviewing several articles, it was realized that the symbiotic imply protective effect adenomas and colorectal carcinomas, as well as assist the recovery of inflammatory and immune responses of the body. It is noteworthy that the mechanisms that lead probiotics and prebiotics will inhibit the development of colorectal cancer is still something of research. **Conclusion:** Through the review can be obtained likely responses of these beneficial supplements, when used in cancer patients, and even though still under study, its use may be a strategy to improve the complications caused by colorectal cancer.

**KEYWORDS:** Supplementation; symbiotic, evolution, protection.

### 1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é caracterizado pelo surgimento de tumores que agridem um segmento do intestino grosso e também o reto. Frequentemente esses tumores se originam a partir de fatores ligados a hereditariedade, pólipos (lesões benignas que podem se formar e crescer internamente no intestino grosso), inflamações intestinais, hábitos alimentares, etilismo, tabaco e uma vida sedentária<sup>1</sup>.

De acordo com a última avaliação mundial da Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC), este estabelece como segundo tipo mais frequente o câncer colorretal em mulheres e o terceiro entre os homens. Atualmente no Brasil este tumor foi agente cau-

sador por cerca de 34.000 novos casos em 2016, de acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer<sup>2</sup>, sendo 17.620 em mulheres e 16.600 em homens.

Estudos tem reportado importante papel da microbiota intestinal na incidência de CCR Sendo que essa microbiota pode ser modulada como sadia dependendo dos hábitos alimentares saudáveis e equilibrados, que ofereça ao intestino, substratos que promovam a reprodução de bactérias benéficas, impedindo e desfavorecendo a colonização de microrganismos patogênicos<sup>3</sup>.

Os prebióticos são substratos alimentares pertencentes ao grupo das fibras que não apresentam digestão completa, afetando de forma benéfica o hospedeiro através da fermentação que ocorre por bactérias intestinais propiciando proteção ao colón<sup>4</sup>. As bactérias responsáveis pela fermentação dos prebióticos são tidas como probióticos, sendo estes microrganismos vivos que, além de ajudar na fermentação, não permitem que ocorra a colonização do intestino por bactérias patogênicas<sup>3</sup>.

A suplementação na dieta desses componentes é realizada de forma oral e os possíveis mecanismos pelos quais estes atuam no CCR são: aumento da resposta imunológica, diminuição do processo inflamatório, inibição de formação de células tumorais e da conversão de substâncias pré-carcinogênicas e carcinogênicas. Dessa maneira a administração dessa suplementação comporta-se como um fator benéfico a ocorrência do CCR<sup>5</sup>.

Diante do exposto este trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica a respeito de avaliação dietética de pacientes com câncer colorretal submetidos à suplementação de prebióticos e probióticos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Paciente O presente estudo caracteriza-se, por uma revisão integrativa de literatura. A revisão foi realizada entre Julho e Setembro do ano de 2016 e desenvolvida através de produções científicas indexadas em bases de dados como Scielo, Pubmed e Science direct, as quais abordavam o tema câncer colorretal e suplementações.

Para realizar a pesquisa dos materias a serem revisados, utilizou-se as palavras-chave, câncer colorretal, suplementação, prebiótico, probiótico, simbiótico e avaliação nutricional, sendo excluída da pesquisa a palavra câncer terminal.

Após a pesquisa, procedeu-se a seleção dos trabalhos, e esta deu-se utilizando os critérios de inclusão e exclusão. Entre os critérios de inclusão estavam os trabalhos que abordassem o tema de câncer colorretal, em amostra representativa de pacientes entre 20 e 50 anos, suplementados com prebióticos e probióticos. Já o critério de exclusão era trabalhos que contivessem em sua amostra pacientes em fase terminal.

Posteriormente, os trabalhos foram analisados para

então ser redigido os resultados encontrados sobre o tema.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Foram encontrados cerca de 20 estudos nas bases de dado scielo, pubmed e google acadêmico e destes, 12 foram selecionados. A maioria desses estudos, sugerem prováveis mecanismos de ação de prebióticos e probióticos na redução dos riscos do câncer colorretal, desde o estímulo de células imunitárias até a redução da resposta inflamatória pela modificação da flora intestinal que ambos promovem.

### Resultados encontrados dos possíveis efeitos de prebióticos e probióticos no câncer colorretal

GAUDIER *et al.*, 2005 Estudo experimental em animais, cujo objetivo foi determinar se os probióticos poderiam reparar o sulfato de dextransodium (DSS) induzida á colite crônica em camundongos, e se modificações das mucinas do cólon poderiam estar envolvidas. Para esse efeito, a mistura VSL#3 probiótico de 8 bactérias de ácido láctico estirpes probióticas, foram administradas diariamente durante 2 semanas a ratos com uma mucosa prejudicada por um tratamento de DSS leve, e para ratinhos com uma mucosa normal.

Os probióticos reduziram a resposta inflamatória (com diminuição das citocinas, da hipersensibilidade e aumento da atividade fagocitária). Também foram capazes de alterar a atividade metabólica das bactérias intestinais reduzindo o número de bactérias envolvidas na fase de pró-carcinogênese e na mutagênese.<sup>6</sup>

HOSODA *et al.*,1996. A amostra foi composta de vinte voluntários, porém apenas seis indivíduos foram escolhidos com base nos seguintes critérios: 1) de saúde geral, 2) sem drogas de prescrição durante pelo menos um mês, 3) ausência de prisão de ventre, e 4) maior e mais estabilizada mutagenicidade fecal de outros voluntários em pretrials. As experiências só começaram depois que tinha sido obtido o consentimento informado dos sujeitos. Os 6 voluntários selecionados eram do sexo masculino, sendo que a média de idade foi de 32,6 anos (variando de 26 a 38 anos). Foi realizado administração de leite fermentado (simbiótico), três vezes ao dia após refeições, por um período de sete dias. Este estudo mostra a possível habilidade que os lactobacilos e as bifidobactérias teriam em modificar a flora intestinal e diminuir o risco de câncer, pelas suas possíveis capacidades de diminuir as enzimas  $\beta$ -glicuronidase e nitroreductase, produzidas por bactérias patogênicas. A redução dessas enzimas leva à hidrólise de compostos carcinogênicos, diminuindo, assim, as substâncias nocivas.<sup>7</sup>

YONGZHI *et al.*, 2016. Estudo duplo cego randomizado

controlado por placebo. Participaram do estudo 79 pacientes com diagnóstico de câncer colorretal esporádico que foram aleatoriamente designados para controlar (n = 37) ou grupo probióticos (n = 42). Os pacientes elegíveis receberam probióticos ou placebo de tratamento, durante 12 dias consecutivos. Especificamente, os indivíduos que foram atribuídos ao grupo de probióticos receberam probióticos combinados (Bifidobacterias, Lactobacillus e Enterococcus de energia, Bifico), contendo Bifidobacterias longum ( $\geq 1,0 * 10^7$  ufc / g), Lactobacillus acidophilus ( $\geq 1,0 * 10^7$  cfu / g), e Enterococcus faecalis ( $\geq 1,0 * 10^7$  CFU / g) cinco dias antes e sete dias após a operação de ressecção CRC.

Os pacientes submetidos a ressecção, administração de probióticos perioperatório influenciou significativamente a recuperação da função intestinal, e essa melhoria pode ser de importante significado clínico na redução das complicações infecciosas de curto prazo, tais como bacteremia.<sup>8</sup>

LIDBECK *et al.*, 1991. Quatorze pacientes com ambos os sexos e com idades entre 42 a 79 anos foram submetidos a cirurgia colorretal eletiva com dois a nove meses antes do presente estudo. Nenhum deles tinha qualquer metástases hepáticas conhecidos, indicando que o ácido biliar secreção devem ser afetados. Os procedimentos cirúrgicos foram: a amputação do reto em cinco pacientes, ressecção sigmóide em quatro pacientes, ressecção anterior do reto em três pacientes, em hemicolectomia esquerda um paciente e ressecção de cólon e transversum deixou hemicolectomia em um paciente.

Resultados identificados neste estudo demonstram que suplementaram a dieta de 14 pacientes com câncer de cólon com *L. acidophilus* (aproximadamente  $3 \times 10^7$  lactobacilos por dia), por período de 6 semanas e obtiveram redução de 14% na atividade da enzima  $\beta$ -glicuronidase.<sup>9</sup>

HASENBERG *et al.*, 2010. Estudo clínico randomizado controlado, onde uma amostra de 82 pacientes com câncer colorretal em estado avançado, foram prospectivamente submetidos para um dos dois grupos de nutrição entre novembro de 2000 e novembro de 2005. Todos foram gerenciados pela equipe de suporte nutricional (NST) do Hospital Universitário de Mannheim. Todos os pacientes tinham clinicamente desnutrição evidente. A má nutrição foi diagnosticada por qualquer perda de peso de pelo menos 5% em 3 meses ou de um índice de massa corporal (IMC) de 20 kg/m<sup>2</sup> ou abaixo. Foram submetidos a quimioterapia paliativa intermitentemente). Observou-se que os grupos que receberam suplementação parenteral ou nutrição oral obtiveram uma redução de sintomas gastrintestinais, resultando em aumento significativo do apetite nesse grupo.<sup>10</sup>

ISHIKAWA *et al.*, 2005. Composto por 398 homens e mulheres atualmente livres de tumor. Como critério de inclusão,

foram recrutados indivíduos com idade entre 40-65 anos que tiveram pelo menos 2 tumores colorretais (adenomas e / ou início dos cancros) removidos por via endoscópica dentro de 3 meses antes do recrutamento. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em 4 grupos, na qual foram administrados farelo de trigo, *L. casei*, ambos ou nenhum. O desfecho primário foi a presença ou ausência de tumor novo (s) colorretal, diagnosticados por colonoscopia após 2 e 4 anos. As consultas foram realizadas 16 vezes, a cada 3 meses por 4 anos, e como média, 16 consultas realizadas já eram consideradas como o cumprimento ao longo de 4 anos. Não foi encontrado diferença significativa no desenvolvimento de novas lesões de cólon entre dois e quatro anos. Entretanto, após seguimento de quatro anos, a ocorrência de lesões de moderada e elevada intensidade, foi significativamente reduzida no grupo que recebeu *L. casei*, diminuindo as chances de progressão para um câncer de cólon.<sup>11</sup>

SOLTAN *et al.*, 2015. Foram usadas cepas padrão de *L. acidophilus* (ATCC 4356) e *L. Casei* (ATCC 39392) cultivadas em de Man, Rogosa e Sharpe (MRS) agar. colônias de bactérias foram introduzidas na MRS líquido e cultivadas durante a noite. Em seguida, 1 ml da cultura foi sub-cultivada em 50 ml de meio MRS fresco.

Os sobrenadantes de lactobacilos diminuem a proliferação de células e aumentam a sua apoptose, no entanto, nenhum efeito significativo sobre a necrose de células foi encontrado. Além disso, ambos os sobrenadantes e extratos celulares dos agentes probióticos resultou numa diminuição da migração e invasão celular.<sup>12</sup>

RAFTER *et al.*, 2007. Foi realizado um estudo duplo cego randomizado controlado por placebo de um alimento simbiótico SYN1 prebiótico e probióticos LGG e BB12 em 37 pacientes com câncer de cólon e 43 pacientes com risco de desenvolver carcinoma do cólon, num período de 12 semanas. As amostras fecais e de sangue foram obtidas antes, durante, e depois da intervenção e amostras de biópsia colorretais foram obtidas antes e depois da intervenção. Foi examinado o efeito do consumo de simbióticos em uma bateria de bio-marcadores intermediários para câncer de cólon.

Os resultados mostraram que os simbióticos alteraram a flora fecal, aumentando as bifidobactérias e os lactobacilos e reduzindo *Clostridium perfringens*. A intervenção também reduziu significativamente a proliferação das células neoplásicas, a capacidade de necrose e aumentou a produção de interferon gama nos pacientes com câncer, também promoveu uma barreira epitelial e preveniu a secreção de interleucina 2 nos pacientes polipectomizados.<sup>13</sup>

OLIVEIRA *et al.*, 2012. O delineamento foi longitudinal prospectivo com amostra constituída por nove pacientes adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer colorretal em fase pós-operatória, submetidos a procedimento cirúrgico e

ao uso diário de suplemento simbiótico composto por quatro cepas probióticas e 6 g de fruto-oligossacarídeos/sache. Observou-se que a suplementação de simbióticos, resultou na diminuição da PCR, e colaborou para manter os valores de albumina se mantivessem ou não diminuíssem durante o período do estudo, mas a suplementação não influenciou na carga tumoral.<sup>4</sup>

LIU *et al.*, 2013. Ensaio clínico randomizado, aplicado com uma amostra de 100 indivíduos, buscando comparar o uso de prebióticos e probióticos no pré e pós-operatório em indivíduos adultos. A 50 indivíduos utilizaram probióticos (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum*), já o restante foi administrado o grupo controle. Ambos utilizados por um período de seis dias no pré-operatório e dez dias no pós-operatório.

Os probióticos proporcionaram uma menor taxa de infecção nos pré e pós-operatórios em indivíduos adultos, na diminuição da proteína ligada à permeabilidade intestinal, na diminuição de febre, pós-operatória e taxa de complicações infecciosas nos pós-operatórios e inibição da proteína quinase.<sup>14</sup>

KASAI *et al.*, 2016. Este estudo utilizou terminal de fragmento de restrição polimorfismo (T-RFLP) e sequenciamento de próxima geração (NGS) para analisar e comparar a microbiota intestinal de indivíduos controle de pacientes japoneses com carcinoma e adenoma. Foram coletadas amostras de fezes de 49 indivíduos do grupo controle, 50 pacientes com adenoma de cólon, e 9 pacientes com câncer colorretal (3/9 com câncer invasivo e 6/9 com carcinoma e adenoma) imediatamente antes da colonoscopia; O DNA foi extraído a partir de cada amostra de fezes. Com base na análise T-RFLP, 12 sujeitos (seis controle e seis carcinoma em indivíduos adenoma) foram selecionados; suas amostras foram utilizadas para NGS e análise ao nível de espécie. Propriedades microbianas no intestino diferem entre indivíduos controle e pacientes carcinoma-e-adenoma nesta população japonesa, o que sugere que a flora intestinal está relacionada à prevenção e ao desenvolvimento CRC.<sup>15</sup>

Os resultados mostraram que o uso da associação entre prebióticos e probióticos foi capaz de substituir a limpeza colônica pré-cirúrgica tradicional, auxiliando no aumento de fibrinogênio (fator ligado às cascatas de coagulação), na elevação de interleucina 6 (IL-6) associada à resposta inflamatória, além de diminuir o tempo de interação nos pacientes que utilizaram apenas prebióticos isolados.<sup>16</sup>

HORVAT *et al.*, 2010 O estudo do tipo ensaio clínico randomizado, foi aplicado em uma amostra de 68 indivíduos, na qual 28 deles utilizaram simbióticos para tratamento, 28 utilizaram um placebo e 20 deles utilizaram o controle (probióticos). Os simbióticos e o controle, foram utilizados duas vezes ao dia durante três dias antes que os indivíduos realizassem o

procedimento cirúrgico.

## 4. DISCUSSÃO

Achados científicos demonstram que o consumo de produtos lácteos fermentados pode oferecer possíveis efeitos protetores contra adenomas ou carcinomas do cólon<sup>6</sup>. Pressupõe-se que microrganismos probióticos seriam capazes de proteger o colón contra atividades carcinogênicas, através de três principais mecanismos descritos por Orrhage, *et al.*, (1994)<sup>17</sup>

I. Os probióticos seriam capazes de inibir as bactérias responsáveis por converter substâncias pré-carcinogênicas (como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e nitrosaminas) em carcinogênicas;

II. Estudos em animais de laboratório têm demonstrado que alguns probióticos inibem diretamente a formação de células tumorais;

III. Algumas bactérias da flora intestinal têm mostrado capacidade de ligação e/ou inativação carcinogênicas<sup>18</sup>.

Alguns dados epidemiológicos verificam a possível influência dos hábitos alimentares nessa neoplasia<sup>19</sup>, já que a incidência do câncer colorretal apresenta diferença significativa entre as regiões mundiais. Isso pode ser observado no Brasil, onde a região Sul e Sudeste apresentam maiores incidências em relação às regiões Norte e Nordeste, em consequência do desenvolvimento socioeconômico, e também dos hábitos alimentares.

A análise dos hábitos alimentos da população tem surgido como uma forma de explorar a relação entre alimentação e doença<sup>20</sup>, sendo que a ciência da Nutrição é fundamental no tratamento do câncer, a qual necessita ser mais bem compreendida e reconhecida por todos profissionais do âmbito hospitalar, principalmente aqueles envolvidos com a prestação de serviço na área oncológica<sup>21</sup>.

Portanto, como visto nos resultados, vários autores sugerem em seus estudos, a possível funcionalidade da suplementação de prebióticos e probióticos em pacientes com câncer colorretal. Sabendo da importância desses produtos na dieta, e comparando com a deficiência imunitária em tais pacientes, é possível identificar os benefícios que ambos promovem nos fatores inflamatórios e imunológicos. Estes mecanismos que levam os simbióticos a inibir o desenvolvimento de câncer colorretal ainda estão sendo estudados com cautela.

## 5. CONCLUSÃO

Através da realização desta revisão integrativa de literatura, foi possível obter prováveis respostas positivas dos mecanismos de atuação de prebióticos e probióticos, quando estes são suplementados em pacientes com câncer colorretal. Neste sentido, mesmo que tal assunto esteja ainda sendo estudado, percebe-se que o seu uso co-

mo suplementação, pode ser uma estratégia para a melhora de complicações geradas pelo câncer colorretal.

## REFERÊNCIAS

- [01] Oliveira RC, Rêgo MAV. Mortality risk of colorectal cancer in Brazil from 1980 to 2013. *Arq. Gastroenterol* 2016; 53(2).
- [02] INCA – Instituto nacional de câncer José Alencar da Silva. Ministério da saúde. Colorretal. Rio de Janeiro: INCA, 2016. [acesso 9 set. 2016] Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/definicao+>
- [03] Naspolini AM. Probióticos e prebióticos e sua relação com câncer colorretal. [tese] Criciúma: UNESC; 2012.
- [04] Oliveira AL, Aarestrup FM. Avaliação nutricional e atividade inflamatória sistêmica de paciente com câncer colorretal submetidos à suplementação com simbióticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2012; 25(3): 147-153.
- [05] Denipote FG, Trindade EBSM, Burini RC. Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer. *Arq. Gastroenterol: São Paulo*, 2010; 47(1).
- [06] Gaudier E, Michael C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. Probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr* 2005; 1(35): 2753-61.
- [07] Hosoda, M, Hashimoto H, He F, Morita H, Hosono A. Effect of administration of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* LA-2 on fecal mutagenicity and microflora in the human intestine. *J Dairy Sci* 1996; 79: 745-49.
- [08] Yongzhi Y, Yang X, Hongqi C, Leiming H, Junlan F, Jun Y, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. *Journal List Oncotarget*. 7 (7); Shanghai, 2016.
- [09] Lidbeck A, Geltner Allingert KM, Orrhage L, Ottovatt B, Brismars J, Gustafsson, A, et al. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the faecal microflora and soluble faecal bile acids in colon cancer patients. *Microbiol Ecol Health Dis* 1991; 4: 81-8.
- [10] Hasenberg T, Essenbreis M, Herold A, Post S, Shang E. Early supplementation of parenteral nutrition is capable of improving quality of life, chemotherapy-related toxicity and body composition in patients with advanced colorectal carcinoma undergoing palliative treatment: results from a prospective, randomized clinical trial. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):e190-e9.
- [11] Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura I, Takeyama I, et al. Randomized trial of dietary fibre and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005; 116(5): 762-767.
- [12] Solton Dallal, MM et al. Effects of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* on Colorectal Tumor Cells Activity (CaCo-2). *Archives of Iranian Medicine*, 2015; 18(3): 167-172.
- [13] Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 488-496.
- [14] Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and postoperative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(1):50-63.
- [15] Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: terminal restriction fragment length polymorphism and nextgeneration sequencing analyses. *Oncol Rep* 2016; 35:325e33.
- [16] Horvat M, Krebs B, Potrc S, Ivanecz A, Kompan L. Pre-operative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. *Wien Klin Wochenschr*, 122 Suppl 2:26-30, 2010.
- [17] Orrhage, K., Sillerström, E., Gustafsson, J. A., Nord, C. E., & Rafter, J. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. *Mutation Research*, 1994,311(2), 239-248.
- [18] Neves FJ, Koifman RJ, Matos IE. Mortalidade por cancer de colon e reto e consume alimentar em capitais brasileiras selecionadas. *Rev Bras Epidemiol* 2006; 9(1): 112-120.
- [19] Fortes RC. Hábitos Dietéticos de Pacientes com Câncer Colorretal em fase Pós operatória. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(3): 277-2897.
- [20] Waijers P, Ocké MC, Rossum CTM, Peeters PHM, Bamia C, Chloptsios Y, et al. Dietary patterns and survival in older Dutch women. *Am L Clin Nutr*, Estados Unidos 2006.
- [21] Waijers P, Ocké MC, Rossum CTM, Peeters PHM, Bamia C, Chloptsios Y, et al. Dietary patterns and survival in older Dutch women. *Am L Clin Nutr*, Estados Unidos 2006.